



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE NUTRIÇÃO



CAROLINE MARÇON IVANOF

**POLIMORFISMO DA MTHFR C677T, DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO E  
SUAS IMPLICAÇÕES NA SAÚDE DA GESTANTE E DO RECÉM – NASCIDO:  
UMA REVISÃO DE ESCOPO**

OURO PRETO – MG

2025

CAROLINE MARÇON IVANOF

**POLIMORFISMO DA MTHFR C677T, DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO E  
SUAS IMPLICAÇÕES NA SAÚDE DA GESTANTE E DO RECÉM - NASCIDO:  
UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Graduação em Nutrição da  
Universidade Federal de Ouro Preto, como  
parte integrante dos requisitos parciais para à  
obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

**Orientadora:** Profa. Dr.<sup>a</sup> Marília Alfenas de  
Oliveira Sírio

**Coorientadora:** Profa. Dr.<sup>a</sup> Joana Ferreira do  
Amaral

OURO PRETO – MG

2025

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

I93p Ivanof, Caroline Marcon.  
Polimorfismo da MTHFR C677T, deficiência de ácido fólico e suas implicações na saúde da gestante e do recém-nascido [manuscrito]: uma revisão de escopo. / Caroline Marcon Ivanof. - 2025.  
59 f.: il.: color., tab..  
Orientadora: Profa. Dra. Marília Alfenas de Oliveira Sírio.  
Coorientadora: Profa. Dra. Joana Ferreira do Amaral.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Nutrição. Graduação em Nutrição .  
1. Malformações Fetais. 2. Down, Síndrome de. 3. Autismo. 4. Neuroblastoma. 5. Homocistinúria. 6. Ácido Fólico. I. Sírio, Marília Alfenas de Oliveira. II. Amaral, Joana Ferreira do. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 616.899

Bibliotecário(a) Responsável: Sônia Marcelino - CRB6/2247



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Caroline Marçon Ivanof**

Polimorfismo da MTHFR C677T, deficiência de ácido fólico e suas implicações na saúde da gestante e do recém-nascido: uma revisão de escopo

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista

Aprovada em 03 de setembro de 2025

### Membros da banca

Doutora - Marília Alfenas de Oliveira Sírio - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Doutora - Joana Ferreira do Amaral - Coorientadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Doutora - Maria Cristina Passos - Universidade Federal de Ouro Preto

Doutora - Mayla Cardoso Fernandes Toffolo - Universidade Federal de Ouro Preto

Marília Alfenas de Oliveira Sírio, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 09/01/2026



Documento assinado eletronicamente por **Marilia Alfenas de Oliveira Sirio, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 09/01/2026, às 11:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1039822** e o código CRC **2654BED7**.

**Referência:** Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.010088/2025-21

SEI nº 1039822

Dedico este trabalho aos meus pais, Flávia e José Paulo: vocês sempre acreditaram em mim e não mediram esforços em me auxiliar em tudo o que eu decidi fazer.

## **AGRADECIMENTOS**

Durante toda a minha vida eu só tenho que agradecer por todas as oportunidades que tive que me geraram aprendizado e me auxiliou a ser a pessoa que sou hoje. Sigo em aprendizado e agradecimento!

Agradeço a Deus, Nossa Senhora e todos os santos, em especial, Santa Terezinha, por sempre me guiarem no melhor caminho, nunca me deixar em desânimo!

Agradeço meus pais, Flávia e José Paulo, por todo o apoio e ensinamentos. Obrigada por nunca desistirem de mim e acreditar no meu potencial. Eu amo muito vocês e sou eternamente grata por tudo o que já fizeram por mim!

Agradeço meus familiares por qualquer palavra de apoio e incentivo dada ao longo desta jornada, e em especial, aos meus avós pelo apoio sempre tão carinhoso e admirado!

A minha orientadora Dra. Marília Alfenas de Oliveira Sírio, por ter tido a coragem de fazer um trabalho do zero que saiu da cabeça de uma aluna. E de não ter desistido até o último momento, apesar dos empecilhos que encontramos no caminho. Muito obrigada de coração!

A minha coorientadora Dra. Joana Ferreira do Amaral, por também ter acreditado em mim e na ideia para o TCC, sempre nos apoiando. Muito obrigada!

Não poderia deixar de agradecer as professoras, Dra. Maria Cristina e Dra. Mayla, que aceitaram, gentilmente, fazer parte da banca. Muito obrigada!

Gostaria de agradecer também, toda a minha turma da graduação que foram sempre maravilhosos comigo. Sentirei saudades!

*“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”*

*(Josué 1:9)*

*“Quando você começa a caminhar o caminho aparece.”*

*(Rumi)*

## RESUMO

As necessidades de folato durante a gestação são aumentadas, para um suprimento eficaz do conceito. No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza pelo SUS, suplementação de ácido fólico na dosagem de 5 mg para todas as gestantes do país, também há a recomendação de iniciar a suplementação pelo menos 1 mês antes da concepção e estender a suplementação até o final do primeiro trimestre de gestação. Há um polimorfismo chamado MTHFR C677T que causa deficiência na conversão do ácido fólico para sua forma ativa, o metilfolato. Este polimorfismo não é raro, podendo afetar em média 25% da população mundial. Quem apresenta este polimorfismo em homozigose (TT) pode metabolizar apenas 30% do ácido fólico ingerido, enquanto que quem apresenta o polimorfismo em heterozigose pode metabolizar até 60% do ácido fólico ingerido. Esta deficiência na metabolização do ácido fólico impactará diretamente o ciclo do ácido fólico e do 1 carbono que é responsável por doar grupo metil para que ocorra a metilação do DNA. Estando esta metilação deficiente, principalmente durante a gestação, podem ocorrer diversas malformações e outras implicações no recém-nascido, como malformações do tubo neural, lábio leporino e fenda palatina, síndrome de Down, autismo, neuroblastoma, homocistinúria, entre outros. Os resultados são diversos, a maioria constatou resultados significativos em relação ao polimorfismo da MTHFR C677T e as implicações citadas acima, principalmente com relação ao polimorfismo em heterozigose (CT), além do aumento da homocisteína estar mais relacionado ao polimorfismo em homozigose (TT). Portanto, esta revisão sistemática visa mostrar as diversas facetas e implicações geradas pela deficiência de metabolização do ácido fólico causada pela presença do polimorfismo da MTHFR C677T e buscar novas formas de suplementação que sejam mais efetivas para as gestantes, como é o caso da forma ativa do ácido fólico, o metilfolato.

**Palavras-chaves:** Polimorfismo da MTHFR C677T; Malformações do Tubo Neural; Lábio Leporino e Fenda Palatina; Síndrome de Down; Autismo; Neuroblastoma; Homocistinúria; Ácido Fólico.

## **ABSTRACT**

Folate requirements during pregnancy for an effective supply of the conceptus. In Brazil, the Ministry of Health provides folic acid supplementation at a dosage of 5 mg through the SUS for all pregnant women in the country. There is also a recommendation to start supplementation at least 1 month before conception and extend the supplementation until the end of the first trimester of pregnancy. There is a polymorphism called MTHFR C677T that causes a deficiency in the conversion of folic acid to its active form, methylfolate. This polymorphism is not rare, affecting an average of 25% of the world's population. Those who present this polymorphism in homozygosity (TT) can metabolize only 30% of the folic acid ingested, while those who present the polymorphism in heterozygosity can metabolize up to 60% of the folic acid ingested. This deficiency in folic acid metabolism will directly impact the folic acid cycle and 1-carbon cycle that is responsible for donating the methyl group for DNA methylation to occur. If this methylation is deficient, especially during pregnancy, several malformations and other implications can occur in the newborn, such as neural tube defects, cleft lip and palate, Down syndrome, autism, neuroblastoma, homocystinuria, among others. The results are diverse, most found significant results in relation to the MTHFR C677T polymorphism and the implications mentioned above, mainly in relation to the heterozygous polymorphism (CT), in addition to the increase in homocysteine being more related to the homozygous polymorphism (TT). Therefore, this systematic review aims to show the different facets and implications generated by the deficiency in folic acid metabolism caused by the presence of the MTHFR C677T polymorphism and to seek new forms of supplementation that are more effective for pregnant women, as is the case with the active form of folic acid, methylfolate.

**Keywords:** MTHFR C677T Polymorphism; Neural Tube Defects; Cleft Lip and Cleft Palate; Down Syndrome; Autism; Neuroblastoma; Homocystinuria; Folic Acid

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Transformação do ácido fólico em metilfolato .....	16
Figura 2 – Metabolismo do 1 carbono.....	18
Figura 3 – Formação do neuroblastoma a partir da crista neural.....	25
Figura 4 – Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão sistemática .....	30

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Resultados dos 19 artigos selecionados na base de dados PubMed. .... 31

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ABCD4 – ATP Binding Cassette subfamily D member 4

ANN – Artificial Neural Networks

CBS – Cistationina Beta Sintase

CARS – Childhood Autism Rating Scale

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DSM-V-TR – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5 edição

MTHFR- Metilenotetrahidrofolato Redutase

MTR – 5- Metiltetrahidrofolato-Homocisteína Metiltransferase

MTRR – 5- Metiltetrahidrofolato- Homocisteina Metiltransferase Redutase

MTX – Metotrexato

PCR-RFL- Polimorfismo de Fragmentos de Restrição usando Reação em Cadeia da Polimerase

PubMed – National Library of Medicine

QI- Quociente de Inteligência

RNA- Ácido Ribonucleico

SAM – S-adenosilmetionina

SNPs – Polimorfismos de Nucleotídeo Único

SUS – Sistema Único de Saúde

THF - Tetrahidrofolato

## **UNIDADES DE MEDIDA**

$\mu\text{Mol/L}$  - Micromol por litro

$\mu\text{g}$  ou mcg - Micrograma

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>14</b>
2.1 <i>Gestação .....</i>	14
2.2 <i>Ácido fólico, Folato, Vitamina B9.....</i>	15
2.3 <i>Polimorfismo da MTHFR (metilenotetrahidrofolato redutase).....</i>	16
2.4 <i>Malformações do Tubo Neural.....</i>	18
2.5 <i>Lábio Leporino e Fenda Palatina.....</i>	21
2.6 <i>Autismo.....</i>	21
2.7 <i>Síndrome de Down/Trissomia do 21.....</i>	22
2.8 <i>Homocisteína e Homocistinúria.....</i>	23
2.9 <i>Neuroblastoma.....</i>	24
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>26</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
4.1 <i>Objetivo Geral .....</i>	27
4.2 <i>Objetivo Específico.....</i>	27
<b>5. METODOLOGIA .....</b>	<b>28</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>31</b>
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>8. CONCLUSÃO .....</b>	<b>53</b>
<b>9. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>54</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As necessidades de folato na gestação são aumentadas, devido a maior demanda de nutrientes para o feto. Normalmente, esta necessidade não consegue ser suprida apenas pela alimentação, é preciso realizar suplementação com ácido fólico. No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é de que todas as gestantes façam uso da suplementação de ácido fólico pelo menos 1 mês antes da concepção até o término do primeiro trimestre de gestação (12<sup>a</sup> semana de gestação) (Brasil, 2022; Barreto et. al., 2021).

A metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é a principal enzima no metabolismo do folato. Ela é quem faz a conversão para a forma ativa do folato. Aproximadamente, 25% da população mundial apresenta um polimorfismo na MTHFR C677T, em heterozigose o funcionamento da enzima diminui para 60% e em homozigose para 30%, o que provoca a diminuição da capacidade de metabolização do ácido fólico/folato , comprometendo o funcionamento de várias funções, como a metilação do DNA, divisão e proliferação celular, entre outros (Menezo, 2022; Ferrazzi et. al., 2020; Graydon et. al., 2019).

Devido à falta de suplementação adequada de ácido fólico durante o período periconcepcional e gestacional ou por conta da presença do polimorfismo da MTHFR C677T podem ocorrer malformações congênitas, como malformações do tubo neural, lábio leporino e fenda palatina, síndromes genéticas como a trissomia do 21 e a homocistinúria, questões relacionadas ao neurodesenvolvimento como o autismo, e alguns tipos de câncer como cânceres embrionários, por exemplo o neuroblastoma (Ginani et. al., 2023; Barreto et. al, 2021; Hoxha et. al., 2021; Nasreddine et. al., 2021; Olivera et. al., 2020).

Neste sentido, torna-se relevante abordar a problemática do polimorfismo da MTHFR, principalmente C677T, e a sua relevante diminuição da conversão na forma ativa do ácido fólico podendo gerar malformações congênitas, transtornos do neurodesenvolvimento, câncer, entre outros. Assim, este artigo busca detalhar o metabolismo do ácido fólico e sua importância na formação e desenvolvimento do ser humano, tendo um olhar mais central para as gestantes e a formação de seus filhos (Lionaki et. al., 2022; Menezo, 2022; Ferrazzi et. al., 2020).

Além disso, levanta-se a problemática deste polimorfismo com a questão da suplementação de ácido fólico oferecida pelo Sistema Único de Saúde, no período gestacional, ou seja, é necessário o organismo metabolizar este ácido fólico em sua forma ativa metilfolato para que seja efetivo em suas funções no organismo humano. Dessa forma, quem apresenta o polimorfismo da MTHFR terá prejuízos nesta metabolização e com isso não atingirá a

quantidade recomendada de ácido fólico, o que poderá acarretar em alguma malformação do seu filho.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 A GESTAÇÃO

A gestação é um período na vida da mulher em que ocorrem várias transformações, como as físicas, fisiológicas, hormonais e emocionais. Todas essas adaptações são necessárias para o desenvolvimento embrionário e fetal ideal. Outros fatores que afetam diretamente a gestação são os fatores ambientais e genéticos. Podemos, dessa forma, levar em consideração que o estilo de vida da gestante irá impactar na sua gestação de forma positiva quanto negativa, dependendo de seus hábitos. Também ocorrem diferenças na metilação do DNA durante a gestação, como, por exemplo, acontece várias hipometilações em genes relacionados à imunidade durante a gestação que confere uma adaptação da imunidade durante a gestação e quando esta cessa, também chega ao fim estas adaptações e mudanças da metilação (Das e Maitra, 2020; Barros e Moraes, 2020).

A gestante apresenta necessidades aumentadas de vários micronutrientes, por isso é que existe a necessidade de suplementação durante a gestação. No Brasil, temos as políticas de suplementação do ácido fólico e do ferro para as gestantes. Sendo o ácido fólico muito importante para a divisão celular, síntese proteica, metilação do DNA, formação do tubo neural, entre outros. A suplementação do ácido fólico já é indicada no período periconcepcional, pelo menos 1 mês antes da gestação e durante todo o primeiro trimestre da gestação (Wojtowicz et. al., 2022; Barreto et. al., 2021).

Sabemos que as necessidades aumentadas de vitaminas e minerais durante a gestação ocorre, por conta da necessidade de enviar esses nutrientes ao embrião e posteriormente ao feto para que este tenha um desenvolvimento adequado. Como já dito no parágrafo anterior, o SUS oferece algumas suplementações gratuitas para todas as gestantes. Algumas gestantes costumam fazer uso de polivitamínicos, neste caso é muito importante saber se a dosagem dos micronutrientes neste excipiente está adequada para a necessidade aumentada da gestante. Outro ponto muito importante é saber a procedência do polivitamínico para que o conteúdo de cada cápsula seja fidedigno ao que diz na embalagem. Portanto, os suplementos podem ser ótimos aliados para as gestantes, além de uma alimentação equilibrada e saudável. Desse modo, também podemos constatar a importância de ter um nutricionista presente neste momento tão importante e único que é a gestação (Brown e Wright, 2020).

## 2.2 ÁCIDO FÓLICO, FOLATO, VITAMINA B9

O ácido fólico é uma vitamina essencial e hidrossolúvel que faz parte das vitaminas do complexo B. O ácido fólico é considerado a forma sintética mais estável, enquanto que o folato é a forma natural (Imbard et.al., 2013). É possível encontrar o folato em alimentos, como: vegetais verdes escuros, frutas cítricas, ovo, vísceras, grãos integrais (Sicinska et. al., 2024).

O folato ou ácido fólico participa do ciclo do um carbono que realiza a metilação do DNA, sendo assim, primordial para a replicação do DNA e a divisão celular. Portanto, caso haja alguma deficiência de folato no organismo humano, poderá ocorrer síntese ineficiente de DNA, podendo provocar anomalias congênitas, sendo os defeitos do fechamento do tubo neural um de seus principais (Montalvão-de-Azevedo, 2014).

As necessidades de folato na gestação são aumentadas (600 mcg/dia), provavelmente pelo aumento da demanda desse nutriente para o crescimento fetal. Com esse aumento, passa a ser difícil obtê-lo somente pela alimentação, sendo necessário a sua suplementação (De Vito et. al., 2022).

A suplementação de ácido fólico reduz em até 75% o risco de malformações, como as do tubo neural. É importante que esta suplementação seja iniciada no período periconcepcional, com pelo menos 1 mês antes de engravidar, pois a formação do tubo neural ocorre já no primeiro mês de gestação, entre os dias 18 a 26 de gestação. Como este processo ocorre muito no início da gestação, a gestante pode não ter ciência da gestação ainda, por isso é que foi desenvolvida a política de fortificação da farinha de trigo com ácido fólico no Brasil, desde o ano de 2004 (Brasil, 2022; Barreto et. al., 2021).

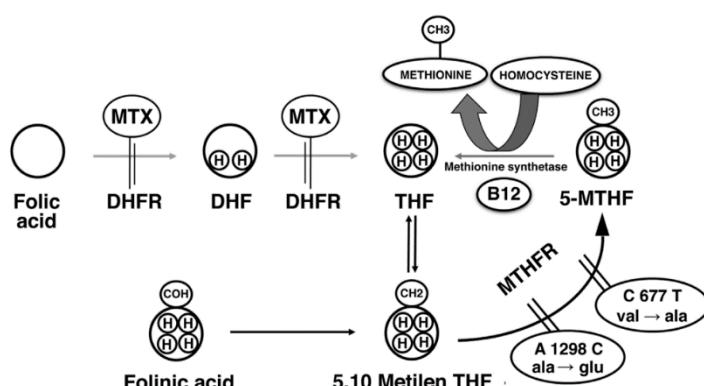
Apenas a forma de suplementação de ácido fólico é disponibilizada pelo SUS. Isso não seria um problema, caso não houvesse um polimorfismo na enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) que converte o ácido fólico em sua forma ativa que é o metilfolato. Quem apresenta este polimorfismo em homozigose tem, apenas, 30% da enzima funcionante, e quem tem o polimorfismo em heterozigose apresenta 60% da enzima MTHFR funcionante. Diante deste fato podemos concluir que mulheres gestantes que apresentam este polimorfismo e recebem a suplementação de ácido fólico terá um grande prejuízo na sua absorção (Lisboa, 2017; Montalvão-de-Azevedo, 2014; Prinz - Langenohl, 2009).

O SUS disponibiliza para todas as gestantes a suplementação de ácido fólico durante o período periconcepcional até o final do primeiro trimestre de gestação. É recomendada a

dosagem de 400 mcg de ácido fólico por dia para todas as gestantes sem risco, enquanto que para as gestantes de risco é recomendada a dose de 5000 mcg/dia. Apesar da recomendação, atualmente, o SUS só disponibiliza a dose de 5000 mcg de ácido fólico por dia para todas as gestantes (Brasil, 2022; Barreto et. al., 2021).

Para que o ácido fólico seja transformado na sua forma ativa, ele passa por diversas etapas de metabolização, principalmente no fígado. O ácido fólico passa por duas reduções, formando primeiro o dihidrofolato que em seguida é reduzido em tetrahidrofolato, então o tetrahidrofolato participa do ciclo do um carbono, formando o 5-metiltetrahidrofolato que é a forma ativa do ácido fólico. Na figura abaixo podemos observar o que já foi citado neste parágrafo, além da presença do MTX que é o metotrexato, um quimioterápico utilizado para evitar a transformação do ácido fólico em sua forma ativa (Ferrazzi et. al., 2020).

Figura 1 – Transformação do ácido fólico em metilfolato.



(Fonte da imagem: Ferrazzi et. al., 2020)

### 2.3 POLIMORFISMO DA METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE (MTHFR)

O polimorfismo é quando ocorre a troca inesperada de uma base nitrogenada por outra em uma parte específica do nucleotídeo de um gene. Além disso, para ser considerado polimorfismo é preciso que isso ocorra em pelo menos 1% da população. E são representados pelos SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) que apresentam os códigos numéricos dado a cada polimorfismo, além da troca da base nitrogenada e a posição em que foi feita a troca, e com isso é possível saber suas características e sua associação a diversas doenças (Lisboa, 2017).

A MTHFR é a principal enzima no metabolismo do folato, ciclo do um carbono, participando da metilação do DNA. Essa enzima transforma 5,10-metilenotetrahidrofolato em 5-metilenotetrahidrofolato que é a forma prevalente do folato no plasma sanguíneo, ou seja, sua forma ativa que será absorvida, auxiliando em diversas funções no organismo (Ferreira-Fernandes, 2012).

O polimorfismo mais comum da MTHFR é na posição C677T, em que na posição do nucleotídeo 677 são trocadas as bases nitrogenadas citosina por timina. Essa troca pode ocorrer em homozigose (TT) o que compromete a funcionalidade da enzima que passa a atuar somente com 30% de sua capacidade. Sendo a troca em heterozigose (CT) a funcionalidade da enzima passa a ser de aproximadamente 60% (Lisboa, 2017).

Tanto o ciclo do ácido fólico quanto o ciclo do 1 carbono são fundamentais para que ocorram os processos de metilação no organismo, como por exemplo, a metilação do DNA. Esses ciclos são responsáveis por gerar grupos metil que farão o papel de metilar genes alvos para sua expressão ou não expressão, promovendo o mecanismo da epigenética. Portanto, com a deficiência na formação dos grupos metil, ocorrerá a ausência de metilação em diversos genes, o que acarretará diversas deficiências no organismo, como malformações do tubo neural (Ferrazzi et. al., 2020).

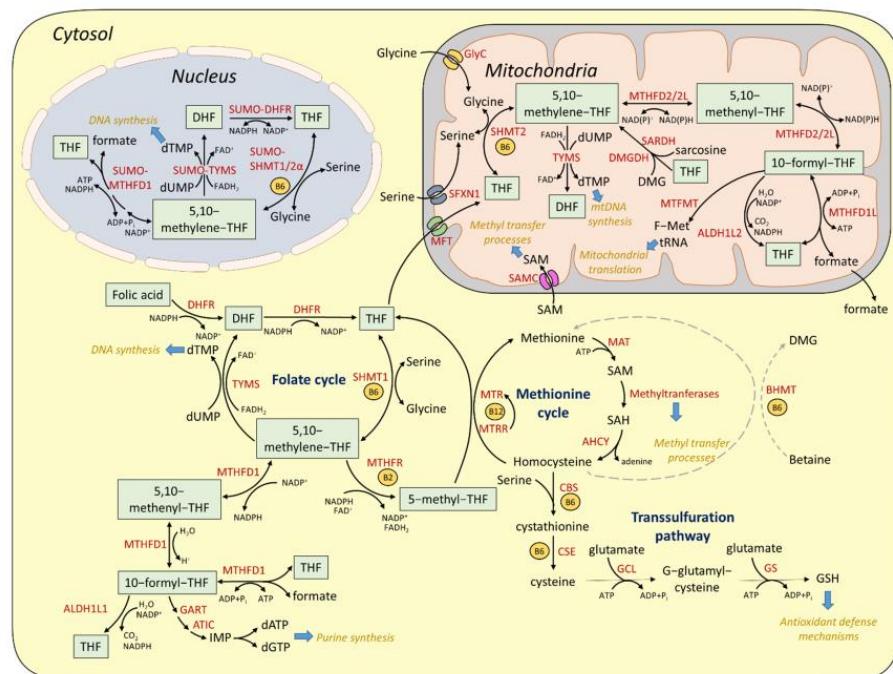
A deficiência do folato acarretará impactos negativos no neurodesenvolvimento do feto e no crescimento da placenta. Isso ocorre devido a mudança nos padrões de metilação dos genes da placenta. A falta de metilação pode ocorrer devido ao polimorfismo da MTHFR que tornará a conversão em 5-MTHF, forma ativa, dificultada e em menor proporção, sendo o 5-MTHF importante na conversão da metionina em SAM (S-adenosilmetionina) que é o doador do grupo metil (Menezo, 2022).

A metionina produz a SAM que produz a homocisteína. O 5-MTHF atua na conversão da homocisteína em metionina e para fazer essa conversão o 5-MTHF necessita da metilcobalamina que é a vitamina B12 como co-fator. Portanto, se não houver quantidade suficiente de 5-MTHF haverá comprometimento na formação de grupo metil e elevação da homocisteína que não conseguirá ser convertida em metionina (Lionaki et. al., 2022).

Há poucos dados sobre a prevalência do MTHFR a nível mundial e nacional. Segundo alguns estudos mais recentes, aproximadamente 25% da população mundial apresenta o polimorfismo do MTHFR C677T, sendo a população de origem hispânica com a maior prevalência mundial (47%), seguido pelos europeus (36%), leste asiático (30%) e os africanos apresentam a menor prevalência mundial (9%) (Graydon et. al., 2019).

A condição do polimorfismo da MTHFR em homozigose tem prevalência mais comum no México (32%), sudoeste da Itália (26%) e nordeste da China (20%). É possível associar um gradiente geográfico na homozigose da MTHFR, sendo do norte para o sul da Europa a prevalência aumenta e na China do norte para o sul do país a prevalência diminui. Como exemplo é possível citar a Finlândia e o nordeste da Holanda que apresentam apenas 4% e 6% respectivamente do polimorfismo em homozigose. Como também, Espanha, Hungria e França apresentam prevalência da homozigose da MTHFR entre 10% a 12%. Enquanto que nas regiões italianas da Campania e Sicília as prevalências são bem elevadas, sendo de 26% na Campânia e 20% na Sicília (Wilcken et. al., 2003).

Figura 2 – Metabolismo do 1 carbono



(Fonte da imagem: Lionaki et. al., 2022).

## 2.4 MALFORMAÇÕES DO TUBO NEURAL

Os defeitos de fechamento do tubo neural são malformações congênitas ocasionadas por um fechamento incompleto do tubo neural durante o período embrionário. Essas malformações ocorrem entre a terceira e a quinta semana de gestação, no período da neurulação em que ocorre uma proliferação anormal e rápida das células do ectoderma que é responsável pelo desenvolvimento do tubo neural (Campos et. al., 2021).

As malformações do tubo neural mais comuns são as espinhas bífidas que podem ser

divididas em abertas e fechadas. Existem três tipos de espinha bífida aberta, sendo a mais comum a mielomeningocele que é caracterizada pela formação de uma cavidade cística com a presença de líquor (líquido cefalorraquidiano), meninge e tecido de medula espinhal, esta também é a forma mais grave das espinhas bífidas. Os outros tipos de espinha bífida aberta são a meningocele que apresenta cavidade cística com líquor e meninge e a lipomeningocele que apresenta cavidade cística com conteúdo lipomatoso. Enquanto que as espinhas bífidas fechadas ou ocultas são mais brandas sem a presença de comprometimento de raízes nervosas, meninges e medula espinhal, apresentando apenas uma protuberância recoberta por pele e com presença ou não de depósito de gordura e tufo de pelos (Campos et. al., 2021; Do Amaral, 2017).

A mielomeningocele pode gerar múltiplas comorbidades, como: hidrocefalia, síndrome de Arnold-Chiari tipo II, paralisias sensitivo motoras, deformidades ortopédicas, bexiga neurogênica, medula presa e alergia ao látex. As paralisias sensitivo motoras podem ocorrer em diversos níveis da medula e coluna vertebral, comprometendo de maneira mais leve se o dano estiver na região sacral (S3, S2, S1) ou pode gerar paralisia total em nível de dano na região que compreende a T10 a T12 (Do Amaral, 2017).

Já a bexiga neurogênica ocorre quando há perda de função da bexiga que pode ocorrer por lesão em nervos periféricos. Isso pode provocar a incapacidade de contração da bexiga, o que acarreta o seu não esvaziamento adequado ou ainda pode ocorrer o seu esvaziamento a partir de reflexos incontroláveis da bexiga (Panicker, 2020).

Enquanto que a síndrome de Chiari está presente em aproximadamente 70% dos casos de mielomeningocele. Nesta síndrome ocorre o deslocamento inferior do cerebelo para a região cervical superior, além do deslocamento e estiramento da medula espinhal, deformidades ósseas e defeitos de mielinização. É preciso que haja o diagnóstico precoce para realização da neurocirurgia, pois caso ela não seja realizada, o portador da síndrome pode evoluir para óbito (Kuhn et. al., 2024; Hidalgo et. al., 2023; Do Amaral, 2017).

A medula presa ocorre quando o filum terminal permanece fixado ao nível da coluna vertebral em L5 ou S1. A medula espinhal no embrião situa-se a um nível mais baixo na coluna vertebral, só que com o passar das semanas gestacionais essa medula sobe de nível nas vértebras, saindo de S5 e indo para L1. E a ancoragem da medula é feita por um filum terminal. Quando a medula permanece presa, ocorre o seu estiramento a medida que a criança cresce e isso pode gerar vários danos como no desenvolvimento neuropsicomotor, além disso pode ocorrer fraqueza progressiva, deformidades ortopédicas, dor, alterações no padrão da marcha. Para reverter este quadro é necessário realizar uma cirurgia para liberação da medula (Kobets et. al., 2020; Do Amaral, 2017).

Considerada uma inovação no tratamento da mielomeningocele, a cirurgia intrauterina de reparo da mielomeningocele é capaz de fazer com que o feto diagnosticado com a malformação, possa nascer sem a presença da mesma e consequentemente, sem as incapacidades que ela gera. No entanto, esta cirurgia não é adequada para todos os casos de mielomeningocele, pois dependerá da idade gestacional, das condições de saúde da mãe e do feto, de diagnóstico precoce feito através de ultrassom, de equipe especializada para realizar a cirurgia que é uma cirurgia avançada e dos riscos decorrentes da mesma, como aumento do risco de infecções, aumento entre 11% a 13% na taxa de parto prematuro em torno de 30 semanas de gestação (Nogueira E Costa, 2024; Meller et. al., 2021).

O diagnóstico precoce da mielomeningocele é fundamental para a realização da cirurgia. Apesar disso, é muito difícil conseguir o diagnóstico na ultrassom do primeiro trimestre de gestação entre 11 e 14 semanas de gestação. Muitas vezes, é possível obter o diagnóstico nas ultrassons do segundo trimestre entre as semanas 18 e 24. Mesmo assim podem haver empecilhos como a posição do feto, caso o feto esteja em uma posição que não seja possível visualizar suas costas não seria possível ver a malformação. Apesar disso, existe outra forma de identificar possíveis casos de espinha bífida que é pela modelação do crânio, caso na ultrassom do segundo trimestre o crânio esteja com um formato de limão e com visualização de anormalidades no cerebelo, este pode estar em posição abaixo do esperado e pode estar em formato de banana, esses são sinais de presença de mielomeningocele no feto. O formato de limão está presente em 98% dos casos de mielomeningocele até 24 semanas de gestação e o sinal da banana está presente em 70% a 80% dos casos no mesmo período. A cirurgia intrauterina para correção da mielomeningocele só pode ser realizada até a semana 26 de gestação. Podendo ter como benefícios da cirurgia, melhorias de função motora e psicomotora, melhora nas questões urinárias e intestinais, não ocorrência da síndrome de Chiari, deambulação independente (Meller et. al., 2021).

Além das espinhas bífidas também podemos citar outras malformações do tubo neural que costumam ser incompatíveis com a vida, como a anencefalia em que há uma falha no fechamento do tubo neural na região craniana o que ocasiona a não formação encefálica. Outra malformação é a encefalocele em que ocorre a formação de herniação fora do crânio contendo porções de cérebro, meninge e líquido cefalorraquidiano (Brasil, 2021).

O ácido fólico tem papel fundamental na formação do tubo neural, portanto sua suplementação na gestação é essencial para evitar malformações congênitas como a do tubo neural, podendo reduzir o risco em até 75% de defeitos do tubo neural (Barreto, 2021).

## 2.5 LÁBIO LEPORINO E FENDA PALATINA

As fendas ou fissuras orofaciais são as anomalias craniofaciais mais comuns, podendo envolver apenas o lábio, o palato ou os dois. Além disso, as fendas podem ser unilaterais, bilaterais ou completas ou ainda incompletas. O desenvolvimento facial do embrião ocorre no primeiro trimestre da gestação, entre as semanas 4 a 12. O lábio se forma primeiro e em seguida, forma-se o palato (Nasreddine et al., 2021).

É sabido que o polimorfismo do MTHFR (C677T) pode gerar malformações no embrião e feto. Sua relação em gerar fendas orofaciais ainda é controversa, pois alguns estudos demonstram alguma relação entre este polimorfismo, a deficiência de ácido fólico e a elevação dos níveis de homocisteína séricos com o surgimento do lábio leporino e fenda palatina, enquanto outros estudos não encontraram associação significativa entre os fatores. É necessário a realização de novos estudos com número maior de amostras para dissipar a dúvida se há ou não relação entre este polimorfismo e as malformações orofaciais. Há vários genes e síndromes que também são associadas a malformações orofaciais, como: síndrome de Apert, síndrome de Patau, síndrome Kabuki, entre outras. (Nasreddine et. al., 2021; Amooee et. al., 2019; Aguiar et. al., 2015).

O lábio leporino com fenda palatina ou não é duas vezes mais comum em homens do que em mulheres. Enquanto que a fenda palatina é mais comum em mulheres do que em homens. A prevalência mundial da ocorrência de fendas orofaciais é de 1 para cada 700 nascidos vivos (Nasreddine et. al., 2021).

## 2.6 AUTISMO

O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento, em que os sintomas costumam se manifestar entre os 12 meses aos 18 meses de vida da criança, sendo mais prevalente nas crianças do sexo masculino do que nas do sexo feminino (4:1). A prevalência de crianças com autismo é crescente em todo o mundo, afetando cerca de 1 a cada 54 crianças nascidas vivas. Sabe-se que a causa do autismo é multifatorial envolvendo fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Há mais de 600 genes que podem estar envolvidos com o autismo, mas ainda é necessário mais pesquisas sobre cada um deles. Além disso, fatores como idade da gestante maior que 35 anos, hipertensão, pré-eclâmpsia, ganho de peso excessivo durante a gestação, exposição a toxinas estão relacionados com o surgimento do autismo nas crianças (Zhang et. al., 2025; Araszkiewicz et. al.. 2025; Hoxha et. al., 2021).

O polimorfismo da MTHFR pode aumentar o risco de desenvolvimento de autismo, porque poderá prejudicar o metabolismo do folato, o que geraria prejuízos no ciclo do um

carbono, na metilação do DNA e poderia causar danos no neurodesenvolvimento do feto. Portanto, baixos níveis de ácido fólico podem gerar risco para o autismo, além do acúmulo de homocisteína que pode ser neurotóxico (Roufael et. al., 2023; Hoxha et. al., 2021).

Há ainda grandes divergências em relação à dose e o tempo de suplementação de ácido fólico que a gestante é submetida. Mas todos os estudos convergem para o fato de que a deficiência de ácido fólico é prejudicial e pode aumentar o risco do bebê ter autismo. O que ainda há muita discordância nos artigos, é em relação a suplementar a gestante com doses altas de ácido fólico. Alguns artigos dizem que a suplementação de ácido fólico em altas doses, acima de 5 mg por dia, seria um fator protetor do autismo, por exemplo. Enquanto que outros artigos dizem que a falta de ácido fólico é prejudicial e pode ser um fator de risco para o autismo, em que a dose mínima administrada deveria ser de 400 mcg por dia de ácido fólico, mas que o excesso de suplementação do ácido fólico ou sua administração em altas doses também poderia ser prejudicial e fator de risco para o autismo. Também alguns artigos citam a suplementação de ácido folínico, no lugar de ácido fólico. Portanto, neste sentido ainda há uma lacuna a ser preenchida por novos estudos acerca da dosagem e tempo ideal de administração do ácido fólico durante a gestação (Zhang et. al., 2025; Liu et. al., 2022; Koren e Moser, 2019; Barua et. al., 2015; Schmidt et. al., 2012).

## 2.7 SINDROME DE DOWN/ TRISSOMIA DO 21

A trissomia do 21 é uma síndrome genética em que não ocorre a separação do cromossomo 21, desta forma esse cromossomo apresenta um cromossomo extra. Esse fato ocorre na divisão celular na formação do embrião, em que há um erro na meiose I ou meiose II. Aproximadamente 90% desses erros tem origem materna e se desenvolvem durante a formação dos óócitos. A maioria desses erros de meiose, ocorrem na meiose I, aproximadamente com 12 semanas de gestação, que é quando o cromossomo se replica, forma pares homólogos e sofre recombinação (Hollis et. al., 2013).

Um dos maiores fatores de risco considerados para o desenvolvimento da trissomia do 21 é a idade materna maior que 35 anos. Porém, desde o final da década de 90, levantou-se a hipótese de que a falta de ácido fólico durante a gestação diminuiria os níveis de metilação na região imediatamente adjacente do centrômero do cromossomo 21 e isso favorece a não disjunção desse cromossomo. Recentemente, foi descoberto que a proteína MET 11 que é a proteína da enzima MTHFR é muito importante na manutenção do pericentro da estrutura da heterocromatina, o que assegura a segregação do cromossomo na meiose e mitose. A partir de diversos estudos, foi constatado que quem apresenta o polimorfismo do MTHFR C677T

apresenta maior risco de ter um filho com a trissomia do 21. Alguns estudos dizem que esse risco só existe quando se encontra associado a idade da gestante maior que 35 anos, além da presença do polimorfismo MTHFR C677T. Todos os estudos concordam em que não há risco aumentado para trissomia do 21, quando o polimorfismo do MTHFR é na posição A1298C (Ginani et. al., 2023; Kaur e Kaur, 2022; Hollis et. al., 2013).

## 2.8 HOMOCISTEÍNA E HOMOCISTINÚRIA

A homocisteína é um aminoácido sulfurado não essencial, é formado a partir do metabolismo da metionina e pode ser remetilada em metionina novamente ou eliminada pela via do CBS (cistationina beta-sintase) através da transsulfuração. Os níveis ideais de homocisteína no organismo não devem exceder 15 µmol/L. Níveis mais elevados de homocisteína pode gerar toxicidade no organismo, porque a homocisteína oxida formando a homocisteína-tiolactona, já que a lactona perde o oxigênio e ganha um enxofre. Esse composto é tóxico e pode estar relacionado com doenças cardiovasculares, infartos, trombose, doenças degenerativas, neoplasias (Jakubowski e Witucki, 2025; Hoss et. al., 2019).

A hiperhomocisteinemia ocorre quando os níveis de homocisteína excedem os 15 µmol e pode ser classificada de três formas a partir da quantidade de homocisteína presente na corrente sanguínea, sendo hiperhomocisteinemia leve (16 µmol/L a 30 µmol/L), moderada (31 µmol/L a 100 µmol/L) e severa quando estiver acima de 100 µmol/L (González-Lamuño et. al., 2023).

A homocistinúria é considerada um erro inato do metabolismo, dada por uma condição genética recessiva, é rara, afetando 1 a cada 344 mil indivíduos. Existem 3 tipos de homocistinúria, sendo a mais comum a chamada homocistinúria clássica em que o erro genético provoca deficiência na ação da enzima CBS (cistationina oxidase), promovendo acúmulo de homocisteína (nível severo) e metionina, além de deficiência de ácido fólico, principalmente na sua forma ativa metilfolato. Os órgãos mais afetados por essa condição são o sistema nervoso central, o sistema vascular, o ocular e os ossos (Hoss et. al., 2019).

Além da homocistinúria clássica, também pode ocorrer homocistinúria do tipo cblC é bastante rara e nesse caso não ocorre aumento de metionina, apenas aumento de homocisteína e ácido metilmalônico, mas também há deficiência de folato. E o outro tipo de homocistinúria ocorre pela deficiência na enzima MTHFR em que não ocorre a devida remetilação da homocisteína que se acumula no sangue, além disso, há deficiência ou níveis normais de metionina e deficiência do metilfolato. Pode-se observar no período neonatal alguns aspectos que podem estar presentes na criança com homocistinúria, como: convulsões, atraso no

desenvolvimento, microcefalia, dificuldades para se alimentar, apneias, falta de coordenação motora, ectopia lentis, miopia severa, entre outros (Umair e Alfadhel, 2025; Hoss et. al., 2019)

## 2.9 NEUROBLASTOMA

O neuroblastoma é um tumor pediátrico que se origina através das células migratórias da crista neural, em que ocorre um dano no sistema nervoso simpático, comprometendo tais células. As células da crista neural são células migratórias, também conhecidas como células tronco embrionárias e são capazes de gerar vários tipos de tecidos e células. O neuroblastoma é o câncer pediátrico sólido extracranial mais comum e costuma se manifestar na glândula adrenal e nos gânglios paravertebrais (Sainero-Alcolado et. al., 2024; Ponzoni et. al., 2022).

Aproximadamente 60% dos casos de neuroblastoma ocorrem em crianças menores de 2 anos e 97% dos casos são diagnosticados em crianças com até 10 anos de idade. Este tipo de câncer afeta em torno de 13 crianças abaixo de 15 anos por milhão e 65 crianças abaixo de 1 ano por milhão. 99% dos casos de neuroblastoma são considerados casos esporádicos, sendo, apenas entre 1 a 2% casos de neuroblastoma familiares. Quando o neuroblastoma é descoberto em estágio inicial a taxa de sobrevivência atinge 95%, enquanto que em estágios avançados o prognóstico de sobrevivência é de 50% ou menos dos casos (Onyije et. al., 2025; Olivera et. al., 2020).

As proteínas da família MYC atuam na transcrição das RNA polimerases, portanto estão relacionadas com a proliferação celular, crescimento celular, diferenciação, apoptose, entre outros. A MYCN tem sua expressão restrita às células tronco hematopoiéticas e as células do sistema nervoso central em desenvolvimento. Nos casos de alto risco de neuroblastoma em que menos de 50% das crianças sobrevivem, costuma ocorrer a amplificação ou superexpressão da MYCN, o que é um marcador no neuroblastoma de prognóstico ruim, podendo gerar diversas metástases e não ser responsivo a tratamentos (Otte et. al., 2021).

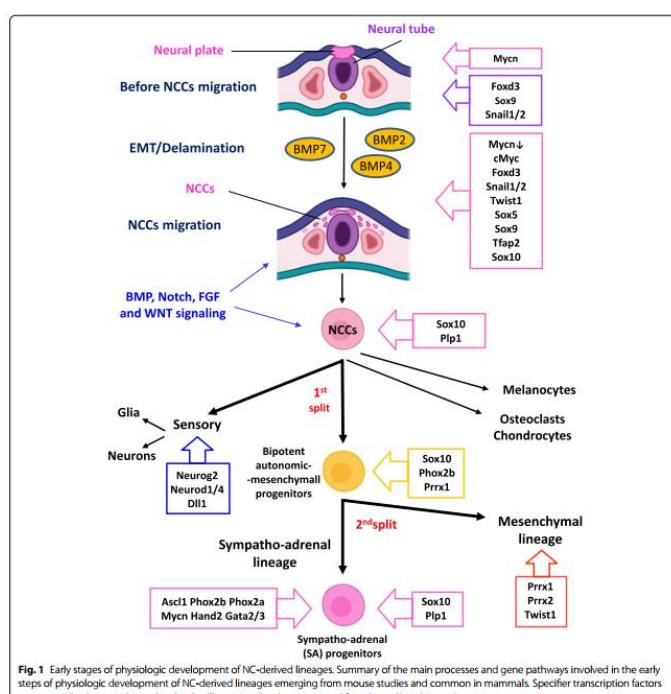
Estudos recentes mostram associação entre o MTHFR C677T com a amplificação do MYCN e a formação do neuroblastoma. Em casos de polimorfismo do MTHFR ocorre uma regulação negativa na enzima, o que provoca uma diminuição na síntese de DNA e em sua metilação e isso poderia promover a superexpressão do MYCN (Olivera et. al., 2020).

O folato ou mesmo o ácido fólico apresentam um papel de dualidade em relação ao câncer, pois níveis adequados de folato e ácido fólico no organismo faz com que ocorra de forma adequada a metilação, mecanismos de reparação e estabilidade do DNA. Assim, o ácido fólico atua como um agente anti-carcinogênico. Por outro lado, no câncer é necessário utilizar

mecanismos que bloqueie a ação do ácido fólico e folato no organismo, como por exemplo o quimioterápico metotrexato também conhecido como MTX para conter a proliferação celular. Outro ponto que pode contribuir para a carcinogênese é a deficiência de folato e ácido fólico, pois neste caso acontece a hipometilação do DNA, danos no reparo celular, auxilia no suprimento de nucleotídeos para células cancerígenas, ocorre inativação da supressão do gene tumoral (Kumar et. al., 2017).

O RFC-1 é um transportador de folato na membrana celular e polimorfismos encontrados neste transportador também foram relacionados com o desenvolvimento de alguns tipos de câncer, como o neuroblastoma. Portanto, a deficiência de folato e ácido fólico estão intimamente relacionadas à carcinogênese. O polimorfismo da MTHFR em homozigose está associado a um maior risco de toxicidade do MTX. Vários estudos propõe que a MTHFR e suas variantes são moduladores de risco no câncer infantil, mas é dito também que são necessários mais estudos para elucidar melhor os mecanismos (Kumar et. al., 2017; Montalvão-de-Azevedo et. al., 2015).

Figura 3 – Formação do neuroblastoma a partir da crista neural



(Fonte da imagem: Ponzoni et. al., 2022)

### **3. JUSTIFICATIVA**

Este trabalho consiste em uma revisão de escopo da literatura nos últimos dez anos (2015-2025), sobre o tema do polimorfismo da MTHFR C677T e suas implicações tanto na gestante quanto no recém-nascido. Atualmente, este polimorfismo está relacionado a diversas questões de saúde, muitos deles relacionados ao desenvolvimento embrionário e fetal. Relaciona-se a deficiência ou ausência de suplementação de ácido fólico durante a gestação como um fator carreador de malformações congênitas, transtornos do neurodesenvolvimento, neoplasias. O polimorfismo da MTHFR C677T gera deficiências na conversão do ácido fólico em metilfolato, que é sua forma ativa. Desse modo se a gestante não souber que apresenta este polimorfismo e for suplementada com ácido fólico, o mesmo não será convertido em sua totalidade em metilfolato, acarretando deficiências deste micronutriente em seu organismo, o que poderá provocar malformações, neoplasias, transtornos do neurodesenvolvimento em seu filho.

Portanto, este trabalho busca mostrar a relevância da suplementação da forma ativa do ácido fólico (metilfolato) para as gestantes, trocando a suplementação de ácido fólico, dada pelo SUS para as gestantes, para a forma do metilfolato.

## **4        OBJETIVOS**

### **4.1      OBJETIVO GERAL**

Analisar como o polimorfismo da MTHFR C677T e sua consequente deficiência de ácido fólico afeta as gestantes e seus filhos recém-nascido

### **4.2      OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Averiguar a relação entre o polimorfismo da MTHFR C677T na gestante , e as condições adversas na criança, a saber:

- As malformações congênitas;
- Erros inatos do metabolismo;
- Certos tipos de cânceres pediátricos;
- Transtornos do neurodesenvolvimento;
- Trissomias

## 5. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão de escopo da literatura, que se propôs identificar, avaliar e sintetizar as evidências científicas, dos últimos dez anos, sobre o papel do polimorfismo da MTHFR C677T e a suplementação de ácido fólico nas gestantes e as possíveis consequências de sua deficiência para os recém-nascidos.

Foi utilizada a estratégia de pesquisa PICO que se refere à população do estudo, intervenção, comparação e desfecho (outcomes). A partir desta estratégia é possível delimitar com mais precisão o que se deseja estudar no trabalho acadêmico científico. Neste caso minhas respostas para estas questões, foram:

P (população) = gestantes e seus filhos (recém-nascidos);

I (intervenção) = trocar a suplementação de ácido fólico por metilfolato (forma ativa);

C (comparação) = utilização do ácido fólico ou não, tempo de início e duração da suplementação;

O (desfecho/outcomes) = malformações congênitas, neoplasias, síndromes, transtorno do neurodesenvolvimento.

A partir dessa estratégia podemos fazer alguns questionamentos:

Como o polimorfismo da MTHFR gera deficiência de ácido fólico e suas implicações nos recém-nascidos? E qual intervenção utilizar para melhorar esse prognóstico?

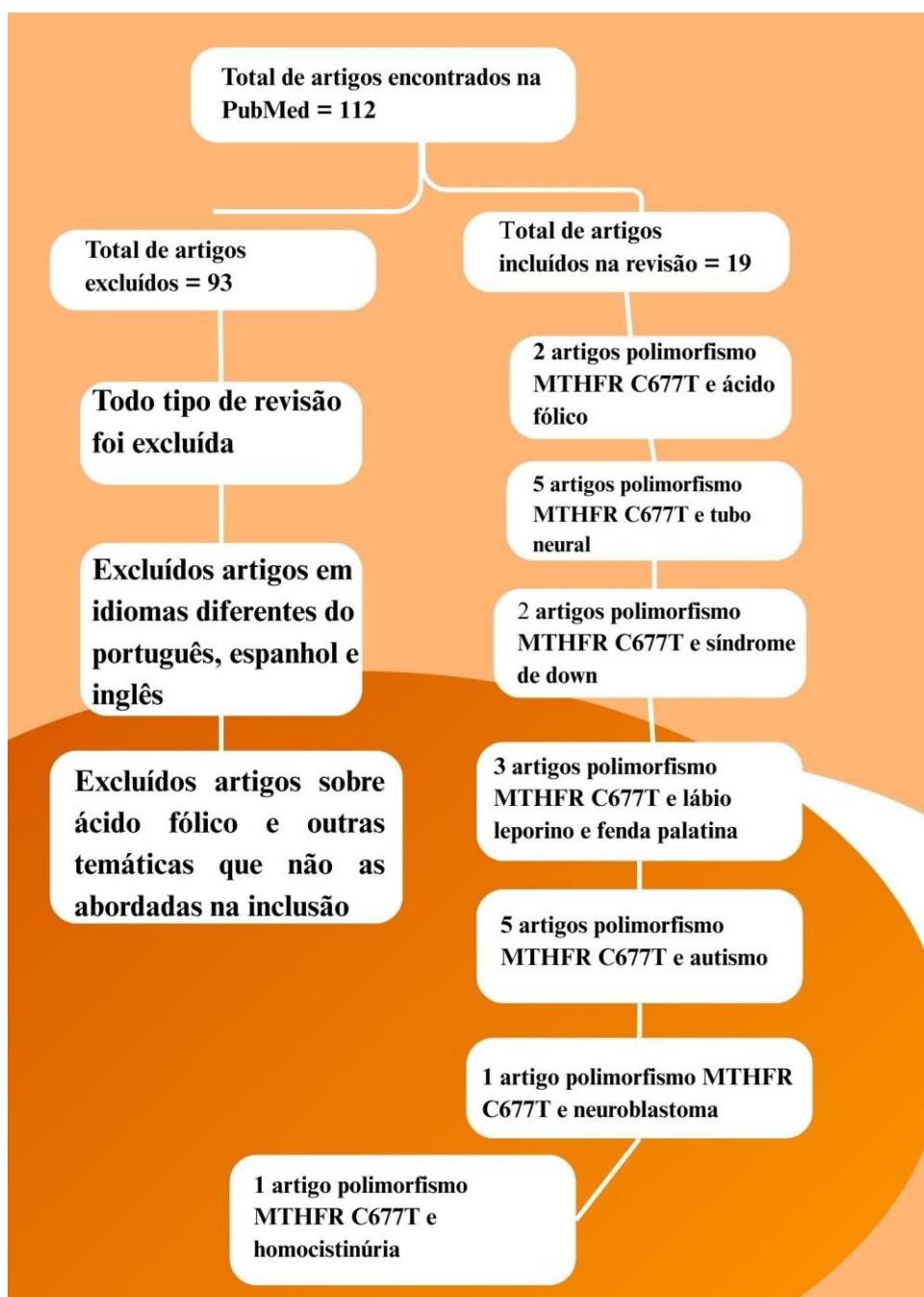
A extração dos artigos científicos foi realizada por meio de pesquisas na base de dados da National Library of Medicine (PubMed) entre os anos de 2015 a 2025. Para a estratégia de busca foram utilizados descritores combinados a operadores booleanos, como AND, a saber: polymorphism MTHFR C677T and folic acid deficiency; polymorphism MTHFR C677T and neural tube defects; polymorphism MTHFR C677T and autism; polymorphism MTHFR C677T and down syndrome; polymorphism MTHFR C677T and cleft lip and palate; polymorphism MTHFR and neuroblastoma; polymorphism MTHFR C677T and homocystinuria.

No total foram encontrados 112 artigos e os artigos selecionados para comporem os resultados deste trabalho foram 19 artigos, sendo 2 artigos sobre o polimorfismo da MTHFR C677T e o ácido fólico; 5 polimorfismo e tubo neural; 2 polimorfismo e síndrome de down; 3 polimorfismo e lábio leporino e fenda palatina; 5 polimorfismo e autismo; 1 polimorfismo e neuroblastoma; 1 polimorfismo e homocistinúria. Foram excluídos 93 artigos, por motivos diversos, como idioma, tema do artigo diferente dos abordados acima, textos de revisão, houveram apenas duas exceções neste caso.

Critérios de inclusão: foram artigos que faziam a relação do polimorfismo da MTHFR C677T com o autismo, a síndrome de down, malformações do tubo neural, neuroblastoma, homocistinúria, lábio leporino e fenda palatina. Os artigos precisavam ter data de publicação nos últimos 10 anos (2015-2025). Só foram aceitos artigos nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Critérios de exclusão: foram artigos que tinham mais de 10 anos de publicação, em idiomas que não fossem português, inglês ou espanhol. Também foram excluídos artigos que utilizavam outros polimorfismos da MTHFR que não fosse o C677T ou que não se relacionasse com ele no artigo. Outra exclusão foi em relação a artigos de todo tipo de revisão, mas houveram algumas exceções como no caso do artigo do neuroblastoma e um outro artigo sobre a deficiência do ácido fólico. Também foram excluídos artigos que tratavam de outros assuntos relacionados ao polimorfismo da MTHFR C677T que não os abordados pelos temas (malformação do tubo neural, neuroblastoma, síndrome de down, homocistinúria, autismo, lábio leporino e fenda palatina).

Figura 4 –Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão de escopo



(Fonte da imagem: autoria própria, 2025)

## 6. RESULTADOS

Segue, abaixo, tabela com os 19 artigos que foram selecionados como os mais relevantes para esta revisão sistemática.

Autor/Data	Título	Objetivo	Metodologia	Resultados
Nasri, K. et. al., 2019	Association of MTHFR C677T, MTHFR A1298C and MTRR A66G polymorphisms with neural tube defects in tunisian parents	Visa investigar a associação entre os polimorfismos MTHFR C677T e A1298C e MTRR A66G com malformações do tubo neural	Estudo feito com 148 gestantes sendo 71 com fetos com malformação do tubo neural e 77 gestantes grupo controle, além de 48 homens com fetos com malformação do tubo neural e 50 grupo controle. Realizou PCR-RFLP nas gestantes e pais.	As análises sugeriram associação entre o polimorfismo MTHFR C677T e malformações do tubo neural. O mesmo não foi encontrado nos outros polimorfismos. O genótipo TT e alelo T apresentaram uma maior incidência de malformações do tubo neural por parte dos pais do que das mães dos fetos.
Van Otterdijk, S. D. et. al., 2022	The impact of pre-pregnancy folic acid intake on placental DNA methylation in a fortified cohort	Procura investigar em qual medida o folato ou ácido fólico e a SAM afetam a metilação do DNA da placenta	Foi extraído o DNA e realizada a análise de metilação da placenta de 90 gestantes, sendo 45 com o polimorfismo da MTHFR em homozigose e 45 sem o polimorfismo. Também foram retiradas amostras de sangue do cordão umbilical para dosar SAM e ácido fólico.	Não foi encontrada associação entre a metilação do DNA da placenta e a MTHFR. Mas foi encontrado uma correlação positiva entre os níveis de folato no cordão umbilical e a metilação do DNA, sendo maior em grávidas e seus bebês com o polimorfismo em homozigose (TT) da MTHFR C677T
Nguyen, M. et. al., 2017	Maternal gene-micronutrient	Busca determinar se há	Foi coletada amostra de	Os achados foram que 85 mães

	interactions related to one-carbon metabolism and the risk of myelomeningocele among offspring	associação entre o polimorfismo da MTHFR C677T e a mielomeningocele através da ingestão materna de micronutrientes, principalmente do ciclo do 1 carbono, no período periconcepcional.	sangue ou saliva para extração do DNA de 148 trios (mãe, pai e criança) e 72 duos (mãe e criança) em que a criança apresentasse mielomeningocele. Também foram realizados questionários com questões sociodemográficas e outro sobre dieta e suplementação materna durante a gestação.	tomaram suplementação durante a gestação e 135 mães não tomaram. A ingestão de folato das mães teve média abaixo da RDA, durante a gestação. Segundo o estudo a ingestão dos micronutrientes associados ao ciclo do 1 carbono, não tem diferença significativa em mães com polimorfismo na MTHFR e risco de mielomeningocele em seus filhos.
Kalaimani Rabindrakumar,M.S.K. et al., 2025	5-Formyltetrahydrofolate in a cohort of pregnant women following folic acid supplementation	Objetiva descrever as formas de folato no sangue materno, cordão umbilical e leite materno, identificando a presença de ácido fólico não metabolizado na corrente sanguínea e fazer uma associação com as variantes genéticas das enzimas do metabolismo do folato	O estudo foi realizado com gestantes saudáveis entre 18 e 36 anos entre setembro de 2015 a junho de 2016 no Sri Lanka. Teve n=50. Foi coletado sangue e realizada a extra de DNA. A amostra de leite era coletada no meio do aleitamento ou, ao menos, 2 horas depois do aleitamento. Também foi realizada análise do folato do cordão umbilical e sangue materno por cromatografia.	Resultados mostraram que 24 das 50 mulheres tiveram baixos estoques de folato sérico e consequentemente, baixos estoques de 5-formil-THF. Quando foi observada alta concentração no sangue de 5-formil-THF não eram detectadas concentrações mínimas de ácido fólico e 5-metil-THF. As concentrações séricas de 5-formil-THF aumentam com suplementação de 1 mg de ácido fólico e diminuem com suplementação de 400 mcg. Não foi encontrado associação com formas de folato sérico e cordão umbilical para genótipos da MTHFR. Mas no leite humano foi

				encontrado, mulheres com polimorfismo da MTHFR apresentaram concentrações baixas de 5-metil-THF no leite e concentrações maiores de 5-formil-THF.
Contreras-Cubas, C. et. al., 2016	Heterogenous distribution of MTHFR gene variants among Mestizos and diverse Amerindian groups from Mexico	Realizou-se uma investigação sobre as frequências dos alelos e genótipos MTHFR C677T e A1298C e sua distribuição geográfica na população mexicana ameríndia e nos mexicanos mestizos	Foram incluídos no estudo 2026 mexicanos ameríndios de 62 grupos étnicos diferentes, além de 638 recém-nascidos mestizos. Foi retirada amostra de sangue e extraído o DNA. Para estimar a frequência de alelos foi considerado apenas 31 grupos étnicos, sendo 10 indivíduos para cada grupo.	A população dos mexicanos ameríndios é quem tem a maior frequência de polimorfismo da MTHFR C677T no mundo e também a maior taxa do polimorfismo em homozigose (TT), seguido dos mestizos. Enquanto que os mexicanos ameríndios apresentam a menor taxa de polimorfismo da MTHFR A1298C no mundo. O México apresenta uma das maiores taxas de incidência de malformações do tubo neural, sendo os povos mestizos tendo as maiores taxas de malformações do México.
Thakur, V. et. al., 2022	MTHFR C677T and MTR A2756G gene polymorphism in neural tube defect patients and its association with red blood cell folate level in Eastern Indian population	Determinar a relação entre as malformações do tubo neural com os polimorfismos da MTHFR e MTR e fazer uma comparação com os níveis	Foi realizado um estudo observacional com 397 indivíduos (com idade entre 0 a 14 anos), sendo 163 casos de malformação do tubo neural (105 sexo masculino e	Há diferença significativa na distribuição dos sexos no grupo com malformações do tubo neural e o grupo controle. No grupo de malformações do tubo neural a quantidade de folato

		<p>de folato na corrente sanguínea em pacientes com malformações do tubo neural e o grupo controle</p>	<p>58 sexo feminino) e 234 controles (124 sexo masculino e 109 sexo feminino).</p> <p>Foram coletadas amostras de sangue, dosado o folato na corrente sanguínea e extraído o DNA</p>	<p>sérico é consideravelmente menor do que no grupo controle, exceto em caso de heterozigose (CT) na MTHFR C677T.</p> <p>Entre diferentes tipos e regiões das malformações do tubo neural não houve diferença significativa nos níveis de folato sérico.</p> <p>Além disso, o risco de um indivíduo ter uma malformação do tubo neural é 1,9 vezes maior quando apresenta 1 alelo T na MTHFR C677T e 3 vezes maior quando apresenta 1 alelo em heterozigose na MTR A2756G, além do alelo em heterozigose da MTHFR.</p>
Dhaulakhandi, D. et. al., 2021	Study of C677T methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for neural tube defects	<p>Tem o objetivo de avaliar a correlação entre os níveis de B12, folato na corrente sanguínea e o polimorfismo da MTHFR relacionando-os com malformações do tubo neural</p>	<p>Foram avaliados 40 casos de crianças com malformações do tubo neural e 40 caso controle. Apenas 16 mães suplementaram ácido fólico durante a gestação das crianças com malformações.</p> <p>Foi feita a coleta de sangue,</p>	<p>Não foi encontrado polimorfismo da MTHFR C677T em homozigose (TT) em nenhum dos indivíduos avaliados. Nas crianças com malformações do tubo neural 32 não apresentam o polimorfismo e 8 apresentam em heterozigose (CT).</p> <p>35 dos casos controle não apresentam o polimorfismo e 5</p>

			extração do DNA, análise por PCR, também foi dosado o folato e vitamina B12 séricos por método ELISA.	apresentam em heterozigose (CT). O folato sérico apresenta níveis menores nas crianças com malformações do tubo neural. A vitamina B12 elevaria os valores de folato sérico. Segundo o estudo não há evidências de que o polimorfismo da MTHFR C677T está diretamente relacionado ao surgimento de malformações do tubo neural.
Jiajin, L. et. al., 2018	Genetic polymorphisms in folate metabolism as risk for Down syndrome in the southern China.	Avaliar a associação entre mães com polimorfismos de enzimas envolvidas no metabolismo do folato e o risco de desenvolvimento de síndrome de Down em recém-nascidos no sudeste da China	Foram avaliados os níveis de homocisteína e presença de polimorfismos do metabolismo do folato (MTHFR C677T e A1298C, MTR A2756G e MTRR A66G) através de amostras sanguíneas, extração de DNA e aferição por PCR. Foram analisadas 84 mães do sudeste da China, com idade média de 32 anos, e com filhos portadores da síndrome de	O estudo não encontrou diferenças significativas nas frequências dos 4 alelos estudados. Apesar disso, notou uma maior frequência do genótipo CT da MTHFR C677T nas mães com crianças portadoras de síndrome de Down (51%), enquanto que no caso controle foi 37%, mesmo assim, não confere significância estatística. Além disso, foi possível notar que a relação entre o gene MTHFR C677T em heterozigose (CT) e MTR em AA aumenta o risco de

			<p>Down. Enquanto que o grupo controle foi composto por 120 mães com idade média de 30 anos e com pelo menos 1 filho saudável.</p>	<p>ter um filho com síndrome de Down. E também ter MTHFR em heterozigose (CT) junto com MTRR (AG) também em heterozigose, aumenta risco de geração da síndrome de Down no recém-nascido.</p> <p>A análise da homocisteína mostrou que ela é significativamente mais elevada na presença do polimorfismo da MTHFR C677T em homozigose (TT) do que quando em sua forma (CC), ou seja, sem o polimorfismo</p>
Vranekovic, J. et. al., 2021	Methylenetetrahydrofolate reductase dimer configuration as a risk factor for maternal meiosis I - derived trisomy 21	O estudo visa avaliar a associação entre os dímeros da enzima MTHFR (C677T e A1298C) e a ingestão de folato na dieta com a não disjunção em estágio de meiose em mães de crianças com trissomia do 21.	<p>Fizeram parte do estudo 119 mães com filhos com trissomia 21, com idade média de 32 anos, todas eram caucasianas.</p> <p>Foi extraído amostra de sangue para extração de DNA, PCR. Além disso, foi realizada a análise do cromossomo que não houve disjunção para saber em qual</p>	<p>Como resultado tiveram 102 mães ou 86% os casos de trissomia 21 dos filhos derivam da não disjunção na meiose I e 17 mães ou 14%, os casos de trissomia 21 derivam na não disjunção do cromossomo na meiose II.</p> <p>As mães em que a não disjunção foi na meiose II apresentam idade média maior que as mães da não disjunção na meiose I.</p>

			<p>fase da meiose não ocorreu a disjunção.</p> <p>Também foi realizado um questionário com perguntas sociodemográficas e uso de bebida alcoólica, fumo, uso de suplementação de ácido fólico, somente 105 participantes terminaram de preencher o questionário.</p> <p>Foram utilizados os alelos principais da MTHFR (C677T e A1298C) para formar os dímeros e fazer as análises genéticas. Os alelos foram C-A, C-C, T-A</p>	<p>Mães que ocorreram a não disjunção do cromossomo na meiose I, apresentam maior frequência de instabilidade na enzima MTHFR.</p> <p>A mãe que apresenta ambos os polimorfismos da MTHFR em homozigose (TTCC), apresentam maior risco de ter uma criança com trissomia 21, podendo resultar até mesmo em morte pré-natal.</p> <p>De acordo com o questionário preenchido, nenhuma das mães utilizou suplementação de ácido fólico durante o período pré-concepcional.</p>
Rafik, A. et. al., 2019	MTHFR C677T polymorphism and risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Moroccan population	O estudo busca determinar a relação entre o polimorfismo da MTHFR C677T com a ocorrência de lábio leporino e fenda palatina não sindrômicos na população do Marrocos	O estudo foi realizado com 182 controles e 52 casos de lábio leporino e fenda palatina não sindrômicos. Foi retirada amostra de sangue, feita a extração do DNA, PCR.	84,61% dos 52 casos analisados não apresentaram o polimorfismo sendo a MTHFR (CC) e em 15,4% dos casos houve o aparecimento do polimorfismo em heterozigose (CT).
Komiyama, Y. et. al., 2020	5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C	O estudo busca investigar a relação do polimorfismo MTHFR C677T e A1298C e a presença de lábio	O estudo foi realizado com 240 casos de pacientes com lábio leporino e/ou fenda palatina, além de 103 pais e	Não foi encontrada relação significativa em nenhum caso com os polimorfismos MTHFR C677T e A1298C.

	polymorphisms in patients with nonsyndromic cleft lip and palate	leporino e fenda palatina na população do Japão.	153 mães desses pacientes. Também foram analisados 68 controles. Foi coletado sangue para extração de DNA e PCR As análises foram divididas por sexo, por tipo de fenda, pelos membros da família. Foram analisados o MTHFR C677T e o A1298C.	
Yadav, J. et. al., 2024	Non-syndromic cleft lip and palate patients of the North Indian population and the association of methylenetetrahydrofolate reductase gene	Este estudo visa mostrar a associação entre o polimorfismo da MTHFR C677T e o lábio leporino e fenda palatina não sindrômicos na população do norte da Índia	Foram analisados amostras de sangue, realizada extração de DNA e PCR, de 100 indivíduos, sendo 50 casos controle e 50 indivíduos com lábio leporino e fenda palatina não sindrômicos do norte da Índia. Sendo a população com casos de lábio leporino e fenda palatina, com condição socioeconômica baixa, cozinhava nas “chulas” (espécie de fogão a lenha), não tem casamentos consanguíneos.	Os resultados mostram que no grupo controle foi encontrado 32 indivíduos (64%) sem a presença do polimorfismo (CC), 1 indivíduo (2%) com polimorfismo em homozigose (TT) e 17 indivíduos (34%) com polimorfismo em heterozigose (CT). Enquanto que nos casos de lábio leporino e fenda palatina não sindrômicos foram 18 indivíduos (36%) sem a presença do polimorfismo (CC), 8 indivíduos (16%) com polimorfismo em homozigose (TT) e 24 indivíduos (48,05%) com polimorfismo em heterozigose (CT).

				Desse modo, obteve-se associação significativa entre o polimorfismo da MTHFR C677T e a presença de lábio leporino e fenda palatina não sindrômicos.
El-Baz, F. et. al., 2017	Study of C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR gene in autism spectrum disorder	Identificar se há associação entre os polimorfismos da MTHFR C677T e A1298C com o transtorno do espectro autista em crianças do Egito.	<p>Foram incluídas ao todo 70 crianças no estudo, sendo 39 casos controle e 31 crianças com autismo com idade entre 1,5 ano e 18 anos, média de 4,5 anos.</p> <p>As crianças com autismo tinham o diagnóstico confirmado pelo DSM-V-TR, também foi realizado teste de coeficiente de inteligência pelo Stanford Binet Intelligence Scales V. Foi utilizado também a CARS que é uma escala para ranquear a severidade do autismo.</p> <p>Além disso, foi realizada a testagem de amostra de sangue por PCR e extração do DNA para checagem de polimorfismos na MTHFR C677T e A1298C.</p>	<p>Não houve significância em relação a consanguinidade, nem em relação ao tipo de alimentação, nem a idade gestacional.</p> <p>Porém, houve significância do autismo em relação ao QI, prematuridade e baixo peso ao nascer, no desenvolvimento.</p> <p>Com relação aos polimorfismos MTHFR C677T e A1298C, ambos foram significativos para o desenvolvimento do autismo. Sendo que no C677T a presença do polimorfismo em heterozigose (CT) foi o que prevaleceu nos casos de crianças com autismo. A frequência do alelo T foi maior nas crianças com autismo (37,09%) do que nas controle (5,13%), enquanto que a frequência do alelo C foi maior no grupo controle (94,87%) do que no grupo com</p>

			Houve também avaliação de consanguinidade, histórico familiar de autismo, de epilepsia, prematuridade, alimentação, peso ao nascer, idade gestacional	autismo (62,90%). O valor do CARS em crianças com autismo e polimorfismo em homozigose (TT) é significativamente menor do que em crianças sem o polimorfismo (CC), enquanto que nas crianças em heterozigose (CT) não teve significância. O mesmo ocorreu na avaliação do QI e DSM.
Zhang, J. et. al., 2021	Association study of MTHFR C677T polymorphism and birth body mass with risk of autism in Chinese Han population	Procura mostrar uma associação entre o polimorfismo da MTHFR C677T associado ao baixo peso ao nascer e o risco de autismo na população Han chinesa	Foram incluídos no estudo 1505 crianças da etnia Han com autismo, sendo 998 meninos e 507 meninas, com idades entre 3 a 18 anos. O diagnóstico do autismo também foi feito pelo DSM-IV-TR. Enquanto que o grupo controle é composto por 1318 crianças da etnia Han sem autismo, sendo 792 meninos e 526 meninas, com idades entre 3 a 18 anos. Foi feita coleta de sangue, extração do DNA e PCR.	Os resultados encontraram associação significativa entre a presença de polimorfismo da MTHFR C677T e o autismo. Além disso, o baixo peso ao nascer também revelou-se significativamente positivo com relação ao autismo. Isso mostra que o polimorfismo da MTHFR C677T e o baixo ao nascer são fatores de risco para o autismo.

			Além disso, também foi levado em consideração o peso ao nascer de cada criança	
Zhang, C. et. al., 2025	Safety and efficacy of high-dose folinic acid in children with autism: the impact of folate metabolism gene polymorphisms	Visa avaliar a segurança e eficácia do uso de altas doses de ácido folínico e crianças com autismo na China. Além disso, busca associar polimorfismos do metabolismo do folato e a suplementação de altas doses de folato e o autismo.	Foi realizado um ensaio clínico com 50 crianças com transtorno do espectro autista e 30 crianças sem autismo que eram do grupo controle. A idade das crianças era de 3 a 6 anos. Todas as crianças recebiam durante 12 semanas, sendo 2 mg/kg/dia de ácido folínico não podendo exceder a dose de 50 mg/dia, e a dose era dividida em duas vezes ao dia, com intervalos de 6 a 8 horas.  Para avaliar a intervenção do estudo foi usado PEP-3 que é uma ferramenta que avalia, principalmente, o desenvolvimento e compreensão da criança com autismo.	Os resultados mostraram diferenças significativas de peso ao nascer e nível de escolaridade materna entre os grupos. As doses altas de ácido folínico foram melhor toleradas no grupo com autismo do que no grupo controle, apesar de não ter havido nenhum efeito colateral em ambos os grupos.  Crianças com autismo que não tinham o polimorfismo da MTHFR C677T, mas que tinham em heterozigose ou homozigose em A1298C (AC ou CC) apresentaram melhora significativa na comunicação e função motora. E as crianças que apresentam polimorfismo na MTHFR C677T (CT ou TT) e não apresenta polimorfismo A1298C tiveram melhora nos comportamentos

			<p>Além disso também foi realizada a fenotipagem da MTHFR C677T e A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G.</p> <p>Completaram o estudo 49 crianças com autismo e 27 do grupo controle.</p>	<p>verbais e comportamento de adaptação.</p> <p>Crianças que apresentavam os dois polimorfismos C677T e A1298C em heterozigose ou homozigose apresentaram melhorias motoras e nos comportamentos de mal adaptação.</p>
Ismail, S. et. al., 2019	Study of C677T variant of methylene tetrahydrofolate reductase gene in autistic spectrum disorder Egyptian children	Busca investigar se a presença de polimorfismo na MTHFR C677T gera risco no desenvolvimento de autismo	<p>O estudo foi realizado com crianças egípcias, sendo 78 crianças com autismo, em que 65 eram meninos e 13 meninas, com idade entre 3 a 6 anos. O grupo controle foi composto por 80 crianças sem autismo.</p> <p>As crianças com autismo foram diagnosticadas pelo DSM-V-R e a severidade do autismo foi avaliada pelo CARS.</p> <p>Também tiveram perguntas sobre consanguinidade, histórico do pré-natal. Além da genotipagem da MTHFR</p>	<p>Houve consanguinidade em 23,1% dos casos e 34,6% histórico de doenças psiquiátricas na família.</p> <p>De acordo com a avaliação do CARS 57,7% das crianças tem autismo leve, 23,1% autismo severo, 19,2% autismo moderado.</p> <p>A presença do polimorfismo MTHFR C677T em heterozigose(CT) e homozigose (TT) foram considerados significativamente elevados nos casos de autismo do que nos casos controle.</p> <p>A combinação CT+TT foi encontrada em maior número em crianças com consanguinidade e</p>

			C677T, pela amostra de sangue, extração do DNA e PCR	históricos de desordem psicológica na família. A severidade dos comportamentos no autismo não teve associação significativa com o polimorfismo da MTHFR. Mas os genótipos CT e TT foram considerados fatores de risco independentes no desenvolvimento do autismo
Shaik Mohammad, N. S., et. al., 2016	Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders	O artigo busca explorar a utilidade clínica dos polimorfismos ligados ao metabolismo do folato e relacionados com o autismo, por meio dos ANNs (artificial neural networks). Além disso, busca avaliar o papel da homocisteína no autismo.	O estudo foi realizado com 138 crianças com autismo, sendo 120 meninos e 18 meninas e 138 crianças sem autismo do grupo controle. A média de idade das crianças era 4 anos. O diagnóstico de autismo foi feito pelo DSM-IV. Foi realizado questionário com os pais sobre questões de linguagem, comportamento, interação social, estímulos sensoriais das crianças. Também foi realizado teste de QI.	De acordo com o modelo ANN, os polimorfismos relacionados ao metabolismo do folato apresentam entre 63,2% a 65,2% para risco de autismo. De acordo com o neuro fuzzy model, o MTRR A66G é quem apresenta maior determinação nos níveis de homocisteína, no caso de elevar o nível, e é seguido pelo MTHFR C677T. O estudo conclui que os polimorfismos do metabolismo do ácido fólico constituem risco moderado para o autismo.

			<p>Realizou-se teste genético, sendo um deles o do MTHFR C677T, além de dosagem de homocisteína. Foi usado o neuro fuzzy model foi usado para avaliar a homocisteína e os polimorfismos.</p>	<p>Enquanto que o MTHFR C677T e a hiperhomocisteinemia é considerado um fator de risco para o autismo em todo o mundo.</p>
Olivera, G. G., et. al., 2020	MTHFR and VDR polymorphisms improve the prognostic value of MYCN status on overall survival in neuroblastoma patients	O estudo visa analisar o impacto da quimioterapia associada aos SNPs e sua eficácia ou toxicidade no tratamento do neuroblastoma	<p>É um estudo farmacogenômico que usa uma coleção de amostras de pacientes com neuroblastoma retrospectiva, são 95 amostras e as associa com dados clínicos. Foram usados bancos de dados sobre drogas quimioterápicas. Foi usado também o banco de dados 1000 genomas para comparar os SNPs para checar as diferenças na população.</p> <p>Também foi checado o “overall survival” que é o tempo desde a randomização do paciente até a sua morte,</p>	<p>O polimorfismo da MTHFR C677T está relacionada com a amplificação do MYCN devido a hipometilação do DNA e diminuição de síntese do DNA, causada pela diminuição da função da enzima. Então, o polimorfismo em homozigose (TT) é considerado um fator que gera maior amplificação da MYCN, o que levaria ao maior risco de morte e prognóstico de cura menor em relação ao neuroblastoma.</p> <p>O MTHFR também pode se relacionar com a toxicidade gerada pelo metotrexato e compostos de platina, que são quimioterápicos.</p>

			além do “event-free survival” que é o tempo que o paciente permanece livre de efeitos adversos relacionados ao seu tratamento e doença	
Kaur, R., et. al., 2020	Seven novel genetic variants in a North Indian cohort with classical homocystinuria	Realizar uma análise genética em crianças indianas com homocistinúria clássica, confirmar a presença do gene CBS e outros genes que podem estar associados. Isso auxiliará em um melhor diagnóstico pré-natal, aconselhamento genético e estratégias terapêuticas com base nas mutações ou polimorfismos.	O estudo contou com 16 crianças menores de 18 anos com homocistinúria clássica. Foi realizado exame clínico e exames bioquímicos como nível de metionina, homocisteína e exames genéticos para identificar, por exemplo a CBS, MTHFR e vários outros genes. Também foram realizadas dosagens de vitamina B12 e B9.	14 casos foram confirmados com o gene CBS, que é o da homocistinúria clássica. 13 apresentam miopia e 12 ectopia lentis. 10 crianças apresentam deficiência intelectual e 6 apresentam osteoporose. O polimorfismo da MTHFR C677T estava presente em heterozigose (CT) em 6 casos, juntamente com a CBS. 47% dos casos apresentaram níveis elevados de metionina. 4 casos com níveis normais de metionina apresentaram polimorfismo da MTHFR C677T em heterozigose (CT). 1 caso apresentou uma nova variante chamada ABCD4 (que é um rara deficiência no

metabolismo da cobalamina) e também o polimorfismo da MTHFR C677T em heterozigose (CT).

7 casos apresentam os níveis de homocisteína elevados.

## 7. DISCUSSÃO

É sabido que o ácido fólico apresenta papel essencial na metilação do DNA, síntese e reparação celular. Nesta revisão, utilizamos 2 estudos caso-controle bastante recentes que abrangem sobre a atuação do ácido fólico em nosso organismo. Segundo Van Otterdijk et. al.(2022), que estudou a relação da metilação do DNA da placenta com os níveis de ácido fólico séricos e o polimorfismo da MTHFR, não há uma relação direta entre a metilação do DNA da placenta e o polimorfismo da MTHFR, mas há uma relação entre a diminuição dos níveis de ácido fólico no sangue, visto pelo cordão umbilical, e a metilação do DNA, principalmente em mães que apresentam o genótipo TT da MTHFR. Outro estudo, realizado no Sri Lanka, acompanhou gestantes do programa de suplementação de ácido fólico e ferro e mediou a quantidade de ácido fólico, 5-formil tetrahidrofolato e 5-metil tetrahidrofolato no sangue da gestante, no cordão umbilical e no leite materno, nas primeiras semanas (entre 4 a 6 semanas) de suplementação de ácido fólico a 1 mg/dia houve um aumento das concentrações séricas do 5-formil THF. Já no segundo trimestre, quando a suplementação de ácido fólico passou para 400 mcg, houve uma queda nos níveis de 5-formil THF, e ao contrário dos níveis do 5-formil THF, os níveis de folato no sangue não diminuíram, aumentando ao longo das semanas de gestação, não sendo encontrada relação com polimorfismos. Entretanto, no leite materno onde os níveis de 5-formil THF são mais elevados em mulheres com polimorfismo em homozigose (TT) do que em mulheres sem o polimorfismo, encontrou associação com o polimorfismo da MTHFR C677T . Já os níveis de 5-metil THF são menores no leite das mães com presença de polimorfismo em homozigose na MTHFR C677T (TT) do que nas mães sem o polimorfismo (Kalaimani Rabindrakumar et. al., 2025).

Um outro questionamento em relação ao estudo de Kalaimani Rabindrakumar et. al., quando a suplementação de ácido fólico diminui, os níveis de ácido fólico no sangue se mantém, mas os níveis de 5-formil tetrahidrofolato diminuem com a diminuição da suplementação de ácido fólico. Por que isso acontece? Será que para de metabolizar e ocorre acúmulo de ácido fólico?

Em relação aos 5 estudos sobre o polimorfismo da MTHFR C677T e malformações do tubo neural, apenas 3 estudos encontraram relação significativa. Um deles mostrou a relação entre o polimorfismo da MTHFR C677T e as malformações do tubo neural (Contreras-Cubas et. al., 2016). Tal estudo revelou que a maior população com o polimorfismo da MTHFR C677T é mexicana, mais especificamente os mestizos mexicanos e os ameríndios mexicanos. O genoma

ameríndio O genoma ameríndio teria contribuído para a presença do polimorfismo MTHFR C677T na população mestizo mexicana. Os ameríndios mexicanos apresentam as maiores taxas do mundo do polimorfismo da MTHFR C677T em heterozigose (CT) sendo 65% e em homozigose (TT) com 44,5%. Nesse estudo observou-se ainda que o México apresenta a menor frequência do polimorfismo da MTHFR A1298C e as malformações do tubo neural têm alta prevalência, sendo estimadas pelo menos 1 concepção em 250 concepções que chegam pelo menos a 20 semanas de gestação, tendo malformação do tubo neural. No artigo também é citado as campanhas de fortificação de alimentos com o ácido fólico e que a questão das malformações do tubo neural podem não ter total relação genética, especula-se a hipótese de um tipo de micotoxina chamada fumonisina que pode ser encontrada em milho, também estar associada a esses tipos de malformações. Outro fator interessante levantado no artigo é a hipótese de que o MTHFR C677T tenha conferido uma vantagem de sobrevivência à população que deriva da população ameríndia (Contreras-Cubas et. al., 2016). No estudo de Thakur et. al. (2022), os níveis de folato sérico em portadores de malformações do tubo neural são menores do que os de indivíduos sem malformações. Essa mesma relação procede com relação ao polimorfismo da MTHFR C677T. O risco para o desenvolvimento de malformações no tubo neural é maior em indivíduos que possuem o polimorfismo em heterozigose (CT) e homozigose (TT) (Thakur, V. et. al., 2022). No estudo de Nasri et. al. (2019), realizado com população da Tunísia, ele encontrou associação entre malformações do tubo neural e o polimorfismo da MTHFR C677T. Segundo os autores, o alelo T que conferiria o maior risco para desenvolver malformações viria da parte paterna, e a parte materna conferiria fator protetor, não gerando risco de malformações (Nasri et. al., 2019). Esse resultado merece investigações adicionais, para confirmação e compreensão dos mecanismos envolvidos.

Segundo Nguyen et. al., mães e seus genótipos de MTHFR C677T ou A1298C e tendo filhos com mielomeningocele, não estaria associado a ingestão de micronutrientes do ciclo do um carbono. Mas os próprios autores sugerem que ocorreram limitações importantes no estudo, pois não foi estudado os micronutrientes que as mães em questão tomaram durante a gestação, pois o estudo foi retrospectivo, com as mães já com seus filhos com mielomeningocele nascidos. Também não houve grupo controle (Nguyen et. al., 2017).

Outro estudo que diz não ter encontrado associação entre o polimorfismo da MTHFR C677T e malformações do tubo neural, foi o estudo de Dhaulakhandi et. al. Apesar disso, os autores citam que isso pode ter acontecido pela diferença de consumo de folato entre as mães do estudo, os locais das malformações do tubo neural serem diferentes, a homogeneidade genética das pessoas envolvidas no estudo e a diferença na frequência do alelo T. Os autores

colocam a hipótese de que se o polimorfismo da MTHFR C677T influencia o metabolismo do folato, elevando a homocisteína e abaixando os níveis séricos de folato, mesmo que em suplementação de ácido fólico, nestes casos a MTHFR será ineficiente e a suplementação de ácido fólico também. Com isso, deve haver mais estudos sobre este polimorfismo e a relação paterna com a maior probabilidade de causar malformações do tubo neural (Dhaulakhandi et. al., 2021).

Nasri et. al.; Thakur et. al.; Dhaulakhandi et. al., falam em seus estudos sobre o papel paterno na herança do alelo T e que o risco de desenvolver malformações do tubo neural viria do alelo T do pai. Só que nenhum dos estudos explica o porquê. Se for assim, então pessoas com o polimorfismo da MTHFR C677T em homozigose (TT) não seriam afetadas por malformações do tubo neural, somente pessoas com genótipo CT é que seriam afetadas. Neste caso, será que o pai também não precisa fazer suplementação com ácido fólico, metilfolato? Como ocorre a alteração epigenética? A mãe teria fator protetor?

Para esta revisão foram selecionados dois artigos sobre o polimorfismo da MTHFR C677T e a síndrome de down ou trissomia 21. Os autores sugerem que a deficiência de ácido fólico gerando a hipometilação do DNA causa instabilidade nos cromossomos, o que afetaria sua divisão. De acordo com Jiajin et. al. que analisou mães do sudeste da China com filhos portadores de síndrome de down e encontrou que mães com os filhos com síndrome de down apresentaram mais genótipos do polimorfismo em heterozigose (CT) e ele associado a outros polimorfismos, como MTR ou MTRR, aumentam o risco de gerar um filho com síndrome de down. Enquanto que na análise da homocisteína, esta apresentou-se mais elevada na presença do polimorfismo da MTHFR C677T em homozigose (TT) (Jiajin et. al., 2018).

Outro artigo sobre síndrome de down, de Vranekovic et. al., constatou que ocorrem mais casos de não disjunção do cromossomo 21 na fase de meiose I, sendo 102 casos dos 119 casos que ocorreram dessa maneira. As outras 17 não disjunções ocorreram na meiose II. Um fator interessante, é que a idade das mães da meiose I eram mais jovens do que as mães da não disjunção na meiose II. Também foi encontrado uma maior instabilidade na enzima MTHFR nas mães em que ocorreu a não disjunção do cromossomo na meiose I. Esta instabilidade pode ocorrer tanto pelo polimorfismo em heterozigose (CT) quanto em homozigose (TT), ou ainda associado a outro polimorfismo. Um fato importante deste estudo é que nenhuma das 119 mães do estudo fizeram uso de suplementação de ácido fólico no período periconcepcional (Vranekovic et. al., 2021).

No caso dos estudos sobre síndrome de down é apontado na maioria dos casos que a não disjunção cromossômica na meiose ocorre no cromossomo materno. Mesmo assim, no estudo do Jiajin et. al. ele encontrou maior relação de polimorfismos da MTHFR C677T em heterozigose (CT) tanto na mãe quanto na criança com síndrome de down.

Nos artigos sobre polimorfismo da MTHFR C677T e a presença de lábio leporino e/ou fenda palatina, foram considerados os casos não sindrômicos, ou seja, aqueles em que a presença do lábio leporino e fenda palatina não tenham relação com outra síndrome, como por exemplo: síndrome de Apert, síndrome de Patau. O estudo de Yadav et. al. feito no norte da Índia mostrou uma correlação entre o polimorfismo da MTHFR C677T, principalmente em heterozigose CT (48,05% dos casos) e a presença de lábio leporino e fenda palatina não sindrômicos. Outro fato que também chamou a atenção neste artigo, é que fatores ambientais também podem estar associados, como no caso deste estudo, a maioria das mães fizeram uso de um tipo de fogão à lenha chamado “chula” para cozinhar em suas casas (Yadav et. al., 2024).

Segundo Rafik et. al., que estudou uma população do Marrocos com presença de lábio leporino e fenda palatina, há uma associação entre o polimorfismo da MTHFR C677T e estas malformações, mas pelo estudo essa relação é pequena, pois apenas 15,4% dos casos apresentaram o polimorfismo em heterozigose (CT) e 84,6% dos casos não apresentaram o polimorfismo (CC). Segundo os autores, ainda é necessário realizar mais pesquisas com maior número de pessoas para entender melhor qual a relação do polimorfismo da MTHFR C677T e a presença de lábio leporino e fenda palatina (Rafik et. al., 2019). Entretanto, o estudo de Komiyama et. al., não apresentou relação significativa entre o polimorfismo da MTHFR C677T e A1298C e a presença de lábio leporino e fenda palatina. Este foi o primeiro estudo realizado sobre o assunto no Japão. Portanto não há como comparar com outros estudos no país. Outro artigo sobre o assunto, relata que pode haver questões ambientais também envolvidas na presença do lábio leporino e fenda palatina, como também pode haver variação de genótipos e a presença ou não de polimorfismos de acordo com a etnia, país, região (Komiyama et. al., 2020).

Em relação ao autismo, esta revisão utilizou 5 artigos que relacionam o polimorfismo da MTHFR C677T ao transtorno do espectro autista. Em 3 destes artigos há uma relação entre o autismo e o baixo peso ao nascer, sugerindo que há uma correlação de risco entre baixo peso ao nascer e desenvolvimento de autismo. Zhang, J. et. al. mostra em seu artigo um resultado significativo entre o baixo peso ao nascer (< 2,5 kg) e casos de polimorfismo da MTHFR C677T e essa junção de fatores aumentaria o risco para o desenvolvimento de autismo (Zhang, C. et.

al., 2025; Zhang, J. et. al., 2021; El-Baz et. al., 2017).

Segundo El-Baz et. al., houve resultado significativo entre o polimorfismo da MTHFR C677T e autismo, prevalecendo o polimorfismo em heterozigose (CT) nas crianças com transtorno do espectro autista. Também histórico de epilepsia na família, baixo peso ao nascer e prematuridade tiveram associações significativas com o autismo (El-Baz et. al., 2017).

Ismail et. al. também encontraram relação entre os polimorfismos da MTHFR tanto em heterozigose (CT) quanto em homozigose (TT) com desordens psicológicas na família da criança com autismo. Os genótipos CT e TT foram considerados risco para desenvolvimento do autismo. Segundo este estudo, o polimorfismo da MTHFR C677T pode causar deficiência na síntese adequada de neurotransmissores como a serotonina, a dopamina e que essa ausência destes neurotransmissores pode ser um dos fatores geradores do autismo (Ismail et. al., 2019).

Um artigo de 2016 utilizou os Artificial Neural Networks (ANN) por meio do Neuro Fuzzy Model que são inteligências artificiais que funcionam como um neurônio no cérebro, sendo um insumo para diversos recursos externos. Esse modelo já é usado na indústria farmacêutica e foi usado no estudo de Mohammad et. al. para avaliar a homocisteína e os polimorfismos em crianças com autismo. Este estudo concluiu que o polimorfismo da MTHFR C677T e a hiperhomocisteinemia são fatores de risco para o autismo em todo o mundo (Shaik Mohammad et. al., 2016).

Um estudo recente , do tipo caso-controle, pesquisou o percentual de polimorfismos ligados ao metabolismo do folato em crianças autistas da China e o mais prevalente foi o da MTHFR C677T com 59,18% de frequência. Já é sabido que a prevalência do polimorfismo da MTHFR C677T na China é alta. Com isso, Zhang, C. et. al. testou um tratamento de 12 semanas com altas doses de ácido folínico dadas às crianças com autismo com faixa etária entre 3 a 6 anos de idade, sendo as doses de 2 mg/kg/dia, máximo como 50 mg/dia dividida em duas doses diárias. Os autores concluíram que não houve nenhum efeito colateral durante o uso do suplemento e as crianças com o polimorfismo da MTHFR C677T tiveram melhora nos comportamentos verbais e de adaptação, após o uso do ácido folínico (Zhang, C. et. al., 2025).

A deficiência de folato e/ou ácido fólico estão relacionadas a neoplasias, já que ocorre hipometilação do DNA. O neuroblastoma é um câncer infantil bastante devastador e estudos recentes mostram uma relação entre as proteínas MYC que são proteínas que atuam na transcrição da RNA polimerase e o polimorfismo da MTHFR C677T, sendo que esse

polimorfismo auxiliaria na amplificação da MYCN o que gera um prognóstico ruim para este tipo de câncer, pois podem ocorrer diversas metástases e o indivíduo pode se tornar não responsivo ao tratamento (Olivera et. al., 2020).

O estudo de Kaur et. al. apresentou 11 casos de homocistinúria associada ao polimorfismo da MTHFR C677T, todos sendo em heterozigose (CT). Houve a presença até mesmo de um caso mais raro de homocistinúria que envolvia o polimorfismo da MTHFR CT e uma nova variante chamada ABCD4 que provoca uma rara deficiência no metabolismo da cobalamina, lembrando que a maior parte dos casos de homocistinúria ocorrem por deficiência na enzima cistationina beta sintase (CBS), esses também são chamados de homocistinúria clássica.

Os achados foram diversos, sendo necessário mais estudos sobre cada assunto, mas, com certeza, todos eles deixaram alguns questionamentos. Vale ressaltar alguns deles, aqui:

Hecker et. al., que é um estudo de revisão de 2025, parte do princípio de que o acúmulo do ácido fólico no organismo, devido a suplementação em altas doses, seria prejudicial, e portanto seria melhor utilizar a suplementação do metilfolato. E se partirmos do pressuposto da deficiência de suplementação de ácido fólico ou até mesmo de sua suplementação em baixas doses e não conversão na forma ativa por conta da deficiência da enzima MTHFR devido ao polimorfismo? Dessa forma, parto do princípio de que tanto na ausência ou deficiência quanto no excesso de ácido fólico, a melhor suplementação a ser utilizada será na forma de metilfolato. Este estudo não foi incluído na tabela, mas como as autoras sugerem a suplementação de metilfolato, é interessante, ao menos, mencioná-lo.

## 8. CONCLUSÃO

Esta revisão de escopo buscou abordar temas relacionados ao efeito do polimorfismo da MTHFR C677T nas gestantes, a suplementação de ácido fólico ou suas formas ativas, e as diversas consequências na saúde da criança. A intenção foi aprofundar os conhecimentos sobre como este polimorfismo apresenta diversas facetas, podendo se ligar a questões desde malformações como a do tubo neural, lábio leporino e fenda palatina até neoplasias como o neuroblastoma.

A maioria dos estudos relaciona as intercorrências na saúde da criança com o polimorfismo da MTHFR C677T em heterozigose (CT) ou ainda ligado a algum outro polimorfismo, como revelam os estudos sobre lábio leporino e fenda palatina, homocistinúria, autismo.

Ainda, pode-se perceber que a suplementação de ácido fólico em doses baixas ou altas, ou a não suplementação não causa benefícios nem para a gestante e nem para seu filho que tenham polimorfismo da MTHFR C677T. Estudos mais recentes já corroboram a hipótese do uso de ácido folínico (5-formil tetrahidrofolato) ou metilfolato como formas mais eficazes de suplementação no período gestacional. Assim, torna-se relevante evidenciar a necessidade de revisão, pelos órgãos competentes, da forma e posologia da suplementação de ácido fólico disponibilizada pelo SUS no Brasil, para todas as gestantes. A partir dos dados mostrados neste estudo, sendo o polimorfismo da MTHFR C677T relevante em nosso país e existindo a impossibilidade de realizar exame genético em toda gestante ou em período periconcepcional, seria mais eficaz a mudança de suplementação de ácido fólico para a forma ativa de metilfolato, podendo assim, evitar diversas consequências muitas vezes irreversíveis para seus filhos recém-nascidos. Refletir o custo do tratamento de uma criança com sequelas advindas da presença materna do polimorfismo da MTHFR e o custo do suplemento correto na gestação, pode ser uma estratégia de gestão da saúde materno-infantil, com vistas a grandes benefícios a curto, médio e longo prazo na saúde da população.

Certamente, são necessários mais estudos envolvendo gestantes, para elucidar o papel do polimorfismo da MTHFR C677T na gênese das malformações, síndromes, neoplasias e transtorno do neurodesenvolvimento nas crianças.

## 9. REFERÊNCIAS

- AMOOEE, Abdolhamid *et al.* Association of Fetal MTHFR 677C > T Polymorphism with Non-Syndromic Cleft Lip with or without Palate Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Fetal and Pediatric Pathology**, p. 1-17, 27 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1707918>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- ARASZKIEWICZ, Antoni F. et al. MTHFR Gene Polymorphisms: A Single Gene with Wide-Ranging Clinical Implications—A Review. **Genes**, v. 16, n. 4, p. 441, 8 abr. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes16040441>. Acesso em: 25 jul. 2025.
- BARRETO, Jorge Otávio Maia et. al. Segurança do Uso de Ácido Fólico em Dosagem Elevada durante a Gestação. Fiocruz Brasília, 2021. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1392111/21\\_rr\\_depros\\_acido\\_folico\\_gestacao.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1392111/21_rr_depros_acido_folico_gestacao.pdf). Acesso em: 15 mai. 2025
- BARUA, Subit *et al.* High gestational folic acid supplementation alters expression of imprinted and candidate autism susceptibility genes in a sex-specific manner in mouse offspring. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 58, n. 2, p. 277-286, 7 nov. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0673-8>. Acesso em: 23 jul. 2025.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Caderno dos Programas Nacionais de Suplementação de Micronutrientes. Brasília, 2022. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno\\_programas\\_nacionais\\_suplementacao\\_micronutrientes.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_programas_nacionais_suplementacao_micronutrientes.pdf). Acesso em: 10 jun. 2025.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento. Brasília, 2021. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_brasil\\_anomalias\\_congenitas\\_prioritarias.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_anomalias_congenitas_prioritarias.pdf). Acesso em 25 mai. 2025.
- CAMPOS, Júlia Reis; SOUTO, João Vitor Oliveira; MACHADO, Lara Cândida de Sousa. Estudo epidemiológico de nascidos vivos com Espinha Bífida no Brasil/ Epidemiological study of live births with Spina Bifida in Brazil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 9693-9700, 3 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-008>. Acesso em: 4 jun. 2025.
- CONTRERAS-CUBAS, Cecilia *et al.* Heterogenous distribution of MTHFR gene variants among mestizos and diverse amerindian groups from mexico. **PLOS ONE**, v. 11, n. 9, p. e0163248, 20 set. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163248>. Acesso em: 12 ago. 2025.
- DAS, Jagyashila; MAITRA, Arindam. Maternal DNA Methylation During Pregnancy: a Review. **Reproductive Sciences**, 19 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00456-4>. Acesso em: 23 jul. 2025.

DHAULAKHANDI, DharaB *et al.* Study of C677T methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for neural tube defects. **Asian Journal of Neurosurgery**, v. 16, n. 3, p. 554, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.4103/ajns.ajns\\_372\\_20](https://doi.org/10.4103/ajns.ajns_372_20). Acesso em: 9 ago. 2025.

DE VITO, Marika *et al.* Systematic Review and Critical Evaluation of Quality of Clinical Practice Guidelines on Nutrition in Pregnancy. **Healthcare**, v. 10, n. 12, p. 2490, 9 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare10122490>. Acesso em: 15 jun. 2025.

DO AMARAL, Iole Silva. Estudo prognóstico de crianças portadoras de espinha bífida, de acordo com as características topográficas da lesão ao nascimento. UFMG. Belo Horizonte, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-AQRP5S>. Acesso em: 10 mai. 2025

EL-BAZ, Farida *et al.* Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR Gene in autism spectrum disorder. **Electronic Physician**, v. 9, n. 9, p. 5287-5293, 25 set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.19082/5287>. Acesso em: 10 ago. 2025.

FERRAZZI, Enrico; TISO, Giulia; DI MARTINO, Daniela. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 253, p. 312-319, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.012>. Acesso em: 5 jun. 2025

FERREIRA-FERNANDES, Hygor et. al. Prevalência do polimorfismo C677T do gene MTHFR em uma população de idosos. UFPI. 2012. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/gim/resource/ru/lil-658435>. Acesso em: 5 jun. 2025

GINANI, Carla Talita Azevedo *et al.* Association between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and maternal risk for Down syndrome. **Medicine**, v. 101, n. 3, p. e28293, 21 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000028293>. Acesso em: 28 jul. 2025.

GRAYDON, James S. *et al.* Ethnogeographic prevalence and implications of the 677C>T and 1298A>CMTHFRpolymorphisms in US primary care populations. **Biomarkers in Medicine**, v. 13, n. 8, p. 649-661, jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0392>. Acesso em: 14 jun. 2025.

GONZÁLEZ-LAMUÑO, Domingo *et al.* Hyperhomocysteinemia in adult patients: a treatable metabolic condition. **Nutrients**, v. 16, n. 1, p. 135, 30 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu16010135>. Acesso em: 2 ago. 2025.

HECKER, Jessica; LAYTON, Rhett; PARKER, Robert W. Adverse effects of excessive folic acid consumption and its implications for individuals with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype. **Cureus**, 20 fev. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.79374>. Acesso em: 11 ago. 2025.

HOLLIS, NaTasha D. *et al.* Preconception folic acid supplementation and risk for chromosome 21 nondisjunction: A report from the National Down Syndrome Project. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 161, n. 3, p. 438-444, 7 fev. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35796>. Acesso em: 22 jul. 2025.

HOSS, Giovana Regina Weber *et al.* Three Main Causes of Homocystinuria: CBS, cblC and MTHFR Deficiency. What do they Have in Common? **Journal of Inborn Errors of Metabolism**

and Screening, v. 7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2326-4594-jiems-2019-0007>. Acesso em: 13 jul. 2025.

HOXHA, Bianka et al. Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge. **Cells**, v. 10, n. 8, p. 1976, 3 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10081976>. Acesso em: 25 jul. 2025.

ISMAIL, Samira et al. Study of C677T variant of methylene tetrahydrofolate reductase gene in autistic spectrum disorder Egyptian children. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 180, n. 5, p. 305-309, 29 abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32729>. Acesso em: 11 ago. 2025.

JAKUBOWSKI, Hieronim; WITUCKI, Łukasz. Homocysteine metabolites, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 2, p. 746, 16 jan. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms26020746>. Acesso em: 3 ago. 2025.

JIAJIN, Lin et al. Genetic polymorphisms in folate metabolism as risk for Down syndrome in the southern China. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 12, p. 2030-2035, 17 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1424818>. Acesso em: 8 ago. 2025.

KALAIMANI RABINDRAKUMAR, Miruna Sudharshani et al. 5-Formyltetrahydrofolate in a cohort of pregnant women following folic acid supplementation. **ACS Omega**, 28 abr. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c00251>. Acesso em: 10 ago. 2025.

KAUR, Rajdeep et al. Seven novel genetic variants in a North Indian cohort with classical homocystinuria. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 14 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73475-5>. Acesso em: 12 ago. 2025.

KAUR, Anupam; KAUR, Amandeep. Role of folate metabolizing genes and homocysteine in mothers of Down syndrome children. **Tzu Chi Medical Journal**, p. 0, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj\\_258\\_21](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_258_21). Acesso em: 24 jul. 2025.

KOMIYAMA, Yuske et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T/A1298C polymorphisms in patients with nonsyndromic cleft lip and palate. **Biomedical Reports**, v. 13, n. 6, p. 1, 13 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/br.2020.1364>. Acesso em: 13 ago. 2025.

KOREN, Gideon; MOSER, Sarah Sharman. Does high-dose gestational folic acid increase the risk for autism? The birth order hypothesis. **Medical Hypotheses**, v. 132, p. 109350, nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109350>. Acesso em: 24 jul. 2025.

KUMAR, Archana; MOULIK, NirmalyaRoy; AGRAWAL, Suraksha. Folic acid, one-carbon metabolism & childhood cancer. **Indian Journal of Medical Research**, v. 146, n. 2, p. 163, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr\\_275\\_15](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_275_15). Acesso em: 14 jun. 2025.

LIONAKI, Eirini; PLOUMI, Christina; TAVERNARAKIS, Nektarios. One-Carbon Metabolism: Pulling the Strings behind Aging and Neurodegeneration. **Cells**, v. 11, n. 2, p. 214, 9 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11020214>. Acesso em: 10 jun. 2025.

LISBOA, J. V. De Carvalho. Influência do polimorfismo C677T no gene MTHFR relacionado à suplementação de uma dieta com folato no status inflamatório de mulheres obesas e com sobrepeso. UFPB. João Pessoa, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/12277/1/Arquivototal.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2025

MENEZO, Yves *et al.* Folic Acid, Folinic Acid, 5 Methyl TetraHydroFolate Supplementation for Mutations That Affect Epigenesis through the Folate and One-Carbon Cycles. **Biomolecules**, v. 12, n. 2, p. 197, 24 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom12020197>. Acesso em: 13 jun. 2025.

MONTALVÃO-DE-AZEVEDO, Rafaela. Estudo dos Polimorfismos dos Genes MTHFR (677 C>T e 1298 A>C, RCF1 (80 G>A) e TS 28pb Envolvidos no Metabolismo dos Folatos nas Crianças portadoras de Tumores Embrionários (Neuroblastoma, Nefroblastoma, Retinoblastoma e Meduloblastoma) e suas Mães. **Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: [https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/7935/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o\\_RA\\_FAELA%20Montalv%C3%A3o%20de%20Azevedo.pdf](https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/7935/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o_RA_FAELA%20Montalv%C3%A3o%20de%20Azevedo.pdf). Acesso em: 18 jun. 2025

MONTALVÃO-DE-AZEVEDO, Rafaela *et al.* RFC-180G>A Polymorphism in Case-Mother/Control-Mother Dyads Is Associated with Risk of Nephroblastoma and Neuroblastoma. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 19, n. 2, p. 75-81, fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0177>. Acesso em: 14 mai. 2025.

NASREDDINE, Ghenwa; EL HAJJ, Joelle; GHASSIBE-SABBAGH, Michella. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 787, p. 108373, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108373>. Acesso em: 14 jun. 2025

NASRI, Kaouther *et al.* Association of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, and MTRR A66G Polymorphisms with Neural Tube Defects in Tunisian Parents. **Pathobiology**, v. 86, n. 4, p. 190-200, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000499498>. Acesso em: 14 ago. 2025.

NGUYEN, Margaret P. *et al.* Maternal gene-micronutrient interactions related to one-carbon metabolism and the risk of myelomeningocele among offspring. **Birth Defects Research**, v. 109, n. 2, p. 99-105, 30 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdra.23538>. Acesso em: 11 ago. 2025.

NOGUEIRA, Marcelli Pascoal; COSTA, Lucas Lima. Cirurgia fetal intrauterina para correção de meningomielocele. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 395-406, 9 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n1-029>. Acesso em: 3 jun. 2025.

OLIVERA, Gladys G. *et al.* MTHFR and VDR Polymorphisms Improve the Prognostic Value of MYCN Status on Overall Survival in Neuroblastoma Patients. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2714, 14 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21082714>. Acesso em: 10 jul. 2025.

ONYIJE, Felix M. *et al.* Risk factors of neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Public Health**, v. 13, 25 jun. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1576101>. Acesso em: 24 jul. 2025.

OTTE, Jörg *et al.* MYCN Function in Neuroblastoma Development. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 27 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.624079>. Acesso em: 24 jul. 2025.

PANICKER, Jalesh N. Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management. **Seminars in Neurology**, v. 40, n. 05, p. 569-579, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713876>. Acesso em: 13 jun. 2025.

PRINZ-LANGENOHL, R. *et al.* [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. **British Journal of Pharmacology**, v. 158, n. 8, p. 2014-2021, 16 nov. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x>. Acesso em: 14 jun. 2025.

PONZONI, Mirco *et al.* Recent advances in the developmental origin of neuroblastoma: an overview. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 41, n. 1, 11 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02281-w>. Acesso em: 24 jul. 2025.

RAFIK, Amine *et al.* MTHFR C677T polymorphism and risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Moroccan population. **The Application of Clinical Genetics**, Volume 12, p. 51-54, mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/tacg.s194166>. Acesso em: 9 ago. 2025.

ROUFAEL, Melissa *et al.* Folate–Methionine cycle disruptions in ASD patients and possible interventions: a systematic review. **Genes**, v. 14, n. 3, p. 709, 13 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes14030709>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SAINERO-ALCOLADO, Lourdes *et al.* Defining Neuroblastoma: from origin to precision medicine. **Neuro-Oncology**, 5 ago. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae152>. Acesso em: 24 jul. 2025.

SICINSKA, Ewa *et al.* Main sources and predictive factors of folate intake in female university students. **Nutrition**, p. 112359, jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112359>. Acesso em: 10 jun. 2025.

SCHMIDT, Rebecca J. *et al.* Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 96, n. 1, p. 80-89, 30 maio 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004416>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SHAIK MOHAMMAD, Naushad *et al.* Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders. **Psychiatric Genetics**, v. 26, n. 6, p. 281-286, dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ypg.0000000000000152>. Acesso em: 14 ago. 2025.

THAKUR, VinitKumar *et al.* MTHFR C677T and MTR A2756G gene polymorphism in neural tube defect patients and its association with red blood cell folate level in Eastern Indian Population. **Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons**, v. 27, n. 6, p. 699, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps\\_29\\_22](https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_29_22). Acesso em: 13 ago. 2025.

UMAIR, M.; ALFHADEL, M. Homocystinuria due to deficiency of N (5,10)-Methylenetetrahydrofolate reductase activity. **Gene Reviews**. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK615089/>. Acesso em: 5 ago. 2025

VAN OTTERDIJK, Sanne D. *et al.* The impact of pre-pregnancy folic acid intake on placental DNA methylation in a fortified cohort. **The FASEB Journal**, v. 37, n. 1, 15 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fj.202200476rr>. Acesso em: 12 ago. 2025.

VRANEKOVIĆ, Jadranka *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase dimer configuration as a risk factor for maternal meiosis i-derived trisomy 21. **Human Heredity**, v. 85, n. 2, p. 61-65, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000515121>. Acesso em: 9 ago. 2025.

WILCKEN, B. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. **Journal of Medical Genetics**, v. 40, n. 8, p. 619-625, 1 ago. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jmg.40.8.619>. Acesso em: 20 mai. 2025.

YADAV, Juhi *et al.* Non-syndromic cleft lip and palate patients of the north indian population and the association of methylenetetrahydrofolate reductase gene. **Cureus**, 18 jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.64812>. Acesso em: 11 ago. 2025.

ZHANG, Caiyun *et al.* Safety and efficacy of high-dose folinic acid in children with autism: the impact of folate metabolism gene polymorphisms. **Nutrients**, v. 17, n. 9, p. 1602, 7 maio 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu17091602>. Acesso em: 14 ago. 2025.

ZHANG, Jishui *et al.* Association study of MTHFR C677T polymorphism and birth body mass with risk of autism in chinese han population. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, 25 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.560948>. Acesso em: 13 ago. 2025.

