



ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS DO GENE MTHFR E O DESENVOLVIMENTO DE DEPRESSÃO

Felipe Marchi¹
Luciano Seraphim Gasques²

Resumo

A depressão é uma doença de causas multifatoriais. Entre as causas, há uma estabelecida relação entre baixos níveis séricos de folato (vitamina B9) e o desenvolvimento da doença. Sabe-se que deficiências orgânicas de vitaminas não se limitam apenas à baixa ingestão na alimentação, mas também se relacionam com falhas no metabolismo desses micronutrientes. Este artigo consiste em uma revisão narrativa cujo objetivo foi examinar a relação entre os polimorfismos genéticos que afetam a atividade da enzima metilenoetetraidrofolato redutase (MTHFR) e, conseqüentemente, o metabolismo da vitamina B9, bem como sua associação com a prevalência de transtornos depressivos. O folato possui um papel crucial na manutenção do sistema nervoso central, sendo a MTHFR responsável por sua conversão em uma forma circulatória prevalente que desempenhará um papel-chave em diversas funções nervosas importantes, incluindo a síntese de neurotransmissores, cuja falta está relacionada ao desenvolvimento da depressão. O artigo enfatiza o polimorfismo C677T (SNP rs1801133) do gene MTHFR, mas não se limita a ele. Diversos estudos genéticos evidenciaram uma associação positiva, principalmente entre o polimorfismo C677T e uma maior prevalência de transtornos depressivos. Esses estudos foram realizados em diversas partes do planeta, pesquisando assim populações heterogêneas.

Palavras-chave: Depressão; Folato; Medicina; Genética; Polimorfismo Genético.

Abstract

Depression is a disease with multifactorial causes. Among these causes, there is an established relationship between low serum levels of folate (vitamin B9) and the development of the disease. It is known that organic deficiencies of vitamins are not limited only to their low intake in food but are also related to failures in the metabolism of these micronutrients. Thus, this article is a review of the current literature regarding gene polymorphisms that affect the synthesis of the enzyme Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and, consequently, the metabolism of B9, relating them to prevalence of depressive disorders. Folate has a crucial role in the maintenance of the central nervous system, with MTHFR being responsible for its conversion into a prevalent circulatory form that will play a key role in the performance of several important nervous functions, including the synthesis of neurotransmitters whose lack is related to the development of depression. The article places emphasis on the C677T polymorphism (SNP rs1801133) of the MTHFR gene but is not limited to it. Several genetic studies have shown a positive association, mainly between the C677T polymorphism and a higher prevalence of depressive disorders. These studies were carried out in different parts of the planet, thus researching heterogeneous populations.

Key-words: Depression; Folate; Medicine; Genetics; Genetic Polymorphism.

1 Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Paranaense, Umuarama, email: felipe_marchi@hotmail.com . 2 Professor Titular do curso de Medicina Universidade Paranaense, email: Lsgasques@pro.unipar.br

Introdução

O termo folato refere-se a um grupo de derivados do ácido pteroilglutâmico responsável por conduzir processos celulares importantes, como a biossíntese de ácidos nucleicos e neurotransmissores, metabolismo de aminoácidos e a biogênese do grupo metil^{1,2}. Também chamado de ácido fólico, pteroilpoliglutamato, ácido pteroilglutâmico e vitamina B9, é encontrado principalmente em vegetais e leguminosas^{1,3,4}. Encontra-se disponível em três formulações: o ácido fólico ou leucovorin, o 5-metiltetrahidrofolato e o ácido folínico^{1,5}. O 5-MTHF é a forma com

maior biodisponibilidade do ácido fólico, e diferentemente do ácido fólico, o 5-MTHF é capaz de cruzar a barreira hemato-encefálica e atingir o fluído cérebro espinhal^{1,4}.

Baixos níveis séricos de folato podem ser causados por baixa ingestão na dieta, doenças disabsortivas, uso de fármacos e drogas, gestação, infecções e doenças mieloproliferativas⁴. Contudo existem condições em que indivíduos apresentam deficiência da vitamina mesmo com uma ingestão adequada de folato. O polimorfismo C667T do gene que sintetiza a Metil Folato Redutase (MTHFR), também conhecido como SNP rs1801133, é uma das principais causas desta redução⁵. Este polimorfismo afeta a via





de reconstituição de 5MTHF a partir do tetraidrofolato (THF), reduzindo a capacidade do organismo metabolizar o folato, podendo levar a quadros importantes de carência da B9^{1,6}.

A deficiência desta vitamina, está relacionada a desfechos hematológicos (anemia), astenia, depressão, polineuropatia, lesões dermatológicas, prejuízos no crescimento, malformações congênitas, defeitos na formação do tubo neural, neurotoxicidade, fibrose cística, teratomas, doença da varicela fetal, retardo do crescimento intrauterino idiopático, retardo mental, disfunções comportamentais (depressão, ansiedade) e defeitos funcionais dos órgãos sensitivos (cegueira e surdez)^{1,3,4,7}.

A depressão é considerada uma das condições psicológicas mais comuns; ao todo 322 milhões de pessoas no mundo sofrem da doença; sendo amplamente distribuída tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento⁸. No Brasil, a prevalência de autorelato no diagnóstico da depressão em adultos é de 7,6% nos homens e de 10,9% em mulheres⁹. A depressão é uma doença desabilitadora e custosa ao paciente, estando relacionada com uma diminuição da qualidade de vida, autonomia e a um aumento de morbimortalidade¹⁰. Dessa forma, o presente artigo trata-se de uma revisão narrativa cujo objetivo foi verificar a associação dos polimorfismos do gene que afetam a atividade da enzima metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) e, conseqüentemente, do metabolismo da B9, relacionando-os a prevalência de transtornos depressivos.

Desenvolvimento

Hebert¹¹ descreveu pela primeira vez a relação entre a deficiência de folato e a depressão. Consumindo uma dieta pobre em folato por 4,5 meses, desencadeou e, si próprio sintomas de insônia, esquecimento e irritabilidade, todos progredindo à medida que a dieta continuava. Essas condições desapareceram após 2 dias de suplementação de folato. Concluiu que a autoimposição da deficiência de folato, o levou ao desenvolvimento a um considerável número de sintomas associados a depressão¹¹.

Tolmunen¹² avaliou homens de meia idade da Finlândia, e encontrou um risco 67% maior para o desenvolvimento de sintomas depressivos em indivíduos com dieta pobre em folato. Morris¹³ examinou a relação entre

baixos níveis de folato e o risco do desenvolvimento de depressão em indivíduos americanos com idades entre 15 a 39 anos e concluiu que indivíduos que possuíam características de transtorno depressivo maior, possuíam níveis séricos de folato consideravelmente mais baixos e nas células vermelhas.

Quimicamente o folato possui um anel de pteridina ligado a resíduo de ácido p-aminobenzóico e ácido l-glutâmico; seu uso metabólico é conferido através da redução do anel de pteridina em diidrofolato (DHF) pela diidrofolato redutase (DHFR). O DHF celular é posteriormente reduzido para THF e conjugado a uma cadeia de poliglutamato². O THF aceita uma unidade de carbono-1 da serina a fim de formar a 5,10-metilenotetrahidrofolato (5,10-MTHF), no citoplasma, que transfere seu grupo metileno para monofosfato de desoxiuridina a fim de sintetizar o monofosfato de desoxitimidina, o qual é utilizado para a biossíntese e reparo de DNA². O 5,10-Metilenotetrahidrofolato (5,10-MTHF) é oxidado a 5,10-metilTHF, que por sua vez é convertido em 10-formil THF para a síntese de purinas. A enzima metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) é crucial no metabolismo do carbono-1, uma via essencial na biossíntese das purinas e do timidato, na metilação do DNA e principalmente nas reações que dão origem aos neurotransmissores moduladores do SNC e que possuem um importante papel na fisiopatologia da depressão: serotonina, dopamina e noraepinefrina^{14,15}.

A enzima MTHFR catalisa a conversão do 5,10-metilenotetrahidrofolato (5,10-MTHF) para 5-MTHF, a forma circulatória prevalente do folato, o qual está envolvido no ciclo da metilação: o grupo metil do 5-MTHF é utilizado para a remetilação da homocisteína para metionina e a na conversão da metionina, com a ajuda da vitamina B12, para S-adenosilmetionina (SAM), a qual é a principal doadora de grupos metil para a síntese de DNA, proteínas, neurotransmissores, hormônios, fosfolipídios, purinas, tiamina; além de possuir propriedades antidepressivas^{2,14,15,16}. A síntese de serotonina, também diminui os níveis de homocisteína os quais são vistos como tendo um efeito excitotóxico via Ca²⁺ nos receptores glutamatérgicos do cérebro¹⁴. A homocisteína e seus metabolitos podem ter um efeito excitotóxico nos neurônios, podendo levar à inibição do processo de metilação no SNC, sendo tóxico aos neurônios e células



endoteliais, e podendo induzir a quebra de fitas de DNA, estresse oxidativo e apoptose¹⁷. Anormalidades do ciclo do carbono-1 está associada com a fisiopatologia de várias doenças neuropsiquiátricas¹⁴. A redução da atividade da enzima MTHFR e o aumento moderado da homocisteína plasmática são provavelmente causadas pela substituição C-T do nucleotídeo 677 do gene MTHFR, sendo responsável pela maior causa das depressões de origem genética¹⁷. Desta forma, deficiência de folato ou falhas ou disfunções no metabolismo do carbono-1 podem resultar em deficiência de neurotransmissores, que possuem conhecidamente um papel na fisiopatologia da depressão^{1,14,18}.

O gene da enzima MTHFR está localizado no braço curto do cromossomo 1(1p36.22); contendo 13 éxons e 20.373 pares de base, o gene é referido como MTHFR na literatura, levando o nome da enzima a qual sintetiza¹⁶. Essa enzima é afetada pelo polimorfismo C677T, localizado do éxon 4 do gene MTHFR - substituição de C por T na posição 677 (rs1801133) que leva a uma substituição da alanina por valina na posição 222 da proteína (Ala222Val), um domínio catalítico, que por sua vez resulta em uma variante termolábil desta enzima, a qual ocasiona um declínio de 34% a 75% na atividade da enzima quando comparamos o selvagem (CC) com genótipo heterozigoto (CT) e com o homozigoto (TT) respectivamente, acarretando em prejuízos da transformação de ácido fólico e folínico em L-metilfolato^{5,14,19}. A redução causada pela presença deste SNP em heterozigose, consequente, leva à um aumento moderado da homocisteína plasmática^{15,17}. A hiperhomocisteinemia está comprovadamente descrita em indivíduos homozigotos mutantes com o polimorfismo C677T¹⁸. O genótipo homozigoto do polimorfismo 677T (TT) é particularmente comum ao redor do mundo: 32% no México, 26% no Sul da Itália e 20% no norte da China²⁰.

O polimorfismo do gene MTHF A1298C (rs1801131) também é reportado como possível redutor da atividade enzimática em vários níveis¹⁹; com consequente associação a hiperhomocisteinemia¹⁵, resultando em uma diminuição a atividade enzimática¹⁹.

Evidências acumuladas mostraram que a metilação global do DNA pode estar associada também aos genótipos do polimorfismo MTHFR, tanto em populações saudáveis, quanto em indivíduos com várias doenças¹⁹. Algumas metilações globais do DNA relacionadas ao tipo de célula e à idade

mostraram-se independentes dos genótipos MTHFR, embora o mecanismo subjacente da metilação de DNA global independente de MTHFR permaneça desconhecido, os polimorfismos de MTHFR relacionados a metilações de DNA específicas de genes foram comumente relatados em várias condições patológicas^{19,21}.

O Polimorfismo do MTHFR é fortemente encontrado em pacientes com depressão, alguns trabalhos relacionaram o polimorfismo do MTHFR com diagnósticos e prognósticos do transtorno depressivo¹⁹. Kelly²², concluiu que 70% da população depressiva era positiva para o polimorfismo C677T MTHFR, com 14% dos indivíduos homozigotos e 56% sendo heterozigotos. Bjelland²³ examinaram 6000 indivíduos em Hordaland (Noruega), e encontraram uma significativa associação entre depressão, hiperhomocisteinemia e o genótipo T/T MTHFR. Por outro lado, Bousman²⁴, acompanhou ao longo de 60 meses pacientes deprimidos e concluiu que aqueles pacientes que possuíam o genótipo CC do polimorfismo C677T MTHFR tinham uma maior probabilidade de possuíam sintomas mais severos, quando comparados com os portadores do genótipo TT do mesmo polimorfismo.

Slopien²⁵ analisou mulheres polonesas caucasianas da região de Wielkopolskae demonstraram que na depressão pós-menopausa a frequência do polimorfismo 677CT é maior nas mulheres com depressão do que em mulheres sem a doença, confirmando os achados de estudos anteriores^{22,23}.

Delport²⁶ associou o polimorfismo a depressão pós-menopausa, evidenciando que a variante polimórfica C677T do alelo T do gene MTHFR está em associação com um aumento na deficiência de folato relacionado ao índice de massa corporal e aumento dos níveis de homocisteína em pacientes depressivos. Enquanto Lok²⁷ o associou a depressão relacionada a traumas da infância, demonstrando que estresses traumáticos na infância podem aumentar o risco de recorrência da doença assim como o desenvolvimento de sintomas depressivos mais severos em portadores do genótipo TT. Esse estudo²⁷ sugere que o aumento do número de alelos mutantes de T neste *locus* aumentará o risco de desenvolvimento da depressão. Dessa forma, ambos os estudos^{26,27} estabeleceram a relação entre o polimorfismo MTHFR e a ocorrência de





fatores de riscos ambientais para o desenvolvimento transtornos depressivos. Tal risco foi confirmado pela meta-análise elaborada por Wu²⁸ que incluiu 26 estudos que investigaram a associação entre o polimorfismo C677T do gene MTHFR e o risco aumentado de depressão. Jiang²⁹ concluiu que a variante T deste *locus* aumenta a susceptibilidade para o desenvolvimento de depressão tanto em populações ao norte como ao sul da China, sendo maior na população norte. Rai³⁰ também conclui indicando uma significativa associação entre este polimorfismo e o risco para o desenvolvimento de depressão em indivíduos asiáticos.

Um estudo dirigido por Sayadi¹⁷, analisando a população da região central da Tunísia, confirmou a associação entre desordens depressivas e o polimorfismo C677T, especialmente com os genótipos CT e TT. A associação é mais presente conforme o indivíduo envelhece, além de ser mais comum em mulheres do que em homens¹⁷. O mesmo estudo concluiu que paciente com o genótipo CT apresentam maiores chances para o desenvolvimento de hábitos como consumo de álcool, abuso de drogas e tabagismo, conhecidos fatores de risco para a depressão. Ainda é proposto o uso genótipo como um possível marcador a fim de identificar pacientes com elevado risco de desenvolvimento de depressão, e para um melhor manejo terapêutico¹⁷.

Shen³¹, concluiu que indivíduos portadores do polimorfismo possuem uma chance maior de desenvolver depressão, mas que a presença do polimorfismo não possui relação com a resposta ao tratamento antidepressivo. Um estudo transversal³² conduzido com norte-americanos de origem porto-riquenha e africana, a respeito com o genótipo MTHFR rs1801133 TT verificou alteração do metabolismo do folato, porém não encontrou associação entre o genótipo e o desenvolvimento de depressão, e nem que o folato modifica a relação deste polimorfismo com a depressão.

Outros estudos^{33,34} reportam que não foram encontradas diferenças significativas na frequência do alelo MTHFR C677T T entre o grupo de pacientes deprimidos e o grupo controle de não depressivos. Também não foram encontradas diferenças significativas entre a prevalência do genótipo MTHFR C677T entre o grupo de depressivos (20.7%) e o grupo controle de pacientes não depressivos (17.6%); o mesmo estudo³³ não encontrou risco aumentado para o

desenvolvimento da depressão quando foram comparados os portadores do genótipo T/T com os portadores do genótipo C/C. Em mulheres idosas saudáveis concluíram ser improvável a existência de uma associação com o polimorfismo do gene MTHFR e a modulação do humor e na resposta cognitiva neste grupo de Almeida, também verificou se a relação do C667T e concluiu que este *locus* não desempenha um papel importante nos *scores* de depressão³⁴. Em uma meta-análise realizada por Gaysina³⁵ não foi encontrada associação entre o genótipo MTHFR 677TT ou o alelo T com a depressão na população inglesa (caucasiana) estudada.

Zintzaras³⁶ apesar de concluir que o polimorfismo MTHFR C677T não desempenha um papel em desordens depressivas propriamente na população caucasiana, pontua que populações do leste asiático com a presença do SNP rs1801133 possuem um maior risco genético para o desenvolvimento de depressão. Gilbody³⁷, em oposição aponta que há uma associação positiva entre este polimorfismo e um maior risco para o desenvolvimento da depressão em indivíduos homocigoto portadores da variante genotípica TT; não havendo diferenças significativas entre as populações europeias e asiática, mas apenas uma pequena variação entre os dois grupos.

Mesmo que a literatura científica esteja voltada ao SNP *misense* rs1801133 (C677T), e ao SNP regulatório rs1801131 (A1298C) devido a fortes evidências da associação entre ambos os SNPs e o desenvolvimento da depressão, há a tendência recente em se pesquisar a possíveis relações de outros polimorfismos do gene MTHFR com transtornos depressivos, a exemplo do SNP rs17367504^{19,38}.



Conclusão

Ao analisarmos a divergências dos resultados nos diversos estudos supracitados, devemos levar em conta as dificuldades inerentes aos estudos de associação entre condições clínicas e certos genótipos. Uma possível razão para as divergências dos resultados e a estratificação do grupo estudo, como a variação de frequência do alelo T em diferentes grupos étnicos e populacionais. Vários dos estudos supracitados concluem o polimorfismo do MTHFR pode aumentar o risco ambiental (como por exemplo, baixa ingestão de folato, estresse traumático na infância) para transtorno depressivo maior através da interação entre fatores genéticos e ambientais.

Devemos também levar em conta a possibilidade de que a associação dos SNPs do MTHFR estejam na realidade associados com outras doenças que são fortemente associadas à depressão. Alguns artigos que analisaram populações de diferentes perfis genéticos e com grupos étnicos de diversas partes do mundo (Europa, Ásia e África) evidenciaram a relação do polimorfismo C677T do gene MTHFR como fator de risco para o desenvolvimento do transtorno depressivo maior. Portanto, torna-se imprescindível a realização de novas pesquisas com metodologias mais adequadas e abrangentes, a fim de distinguir de maneira precisa os fatores étnicos, socioeconômicos e culturais, e estabelecer a relação entre esses polimorfismos e a depressão.





Referências Bibliográficas

1. Mischoulon D, Raab MF. The role of folate in depression and dementia. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 (Suppl 10):28-33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900207/>
2. Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ. Laboratory assessment of folate (vitamin B₉) status. *J Clin Pathol*. 2018 Nov; 71(11): 949-956. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228213/>
3. Schieferdecker, MEM.; Thieme, RD.; Hauschild, DB. Vitaminas, minerais e eletrólitos: aspectos fisiológicos, nutricionais e dietéticos. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2015.
4. Khan, KM; Jialal, I. Folic Acid Deficiency. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/>
5. Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 (Suppl 5):12-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19909688/>
6. Hermsdorf JM.; Bressan J. Genômica nutricional nas doenças crônicas não transmissíveis. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Rúbio; 2019.
7. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013 Nov 215(11): 4760-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284617/>
8. Khosravi M, Sotoudeh G, Amini M, Raisi F, Mansoori A, Hosseinzadeh M. The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of Folate and vitamin B12. *BMC Psychiatry*. 2020 Feb 13;20(1):63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054533/>
9. Stopa SR, Malta DC, Oliveira MM, Lopes CS, Menezes PR, Kinoshita, RT. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2015 dez 18 (Suppl 2). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/VGmSdKDBd7WcjHnW4BrP8kg/abstract/?lang=pt>
10. Cuijpers P, Quero S, Dowrick C, Arroll B. Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. *Current Psychiatry Reports* 21, n 129 (2019). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-019-1117-x>
11. HERBERT V. Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans Assoc Am Physicians*. 1962 75:307-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13953904/>
12. Tolmunen T, Voutilainen S, Hintikka J, Rissanen T, Tanskanen A, Viinamäki H, Kaplan GA, Salonen JT. Dietary folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men. *J Nutr*. 2003 Oct;133(10):3233-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14519816/>
13. Morris MS, Fava M, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Depression and folate status in the US Population. *Psychother Psychosom*. 2003 Mar-Apr;72(2):80-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601225/>
14. Bondarenko EA, Shadrina MI, Grishkina MN, Druzhkova TA, Akzhigitov RG, Gulyaeva NV, Guekht AB, Slominsky PA. Genetic Analysis of *BDNF*, *GNB3*, *MTHFR*, *ACE* and *APOE* Variants in Major and Recurrent Depressive Disorders in Russia. *Int J Med Sci*. 2016 Dec 8;13(12):977-983. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27994504/>
15. Levin BL, Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *J Genet Couns*. 2016 Oct; 25(5):901. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130656/>
16. Antonaros F, Olivucci G, Cicchini E, Ramacieri G, Pelleri MC, Vitale L, Strippoli P, Locatelli C, Cocchi G, Piovesan A, Caracausi M. MTHFR C677T polymorphism analysis: A simple, effective restriction enzyme-based method improving previous protocols. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 May;7(5):e628. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30868767/>





17. Sayadi MA, Achour O, Ezzaher A, Hellara I, Omezzine A, Douki W, Bousslama A, Gaha L, Najjar MF. CT genotype of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism is protector factor of major depressive disorder in the Tunisian population: a case control study. *Ann Gen Psychiatry*. 2016 Jul 30;15:18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27478487/>
18. Esnafoglu E, Ozturan DD. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*. 2020 Nov;25(4):249-255. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304285/>
19. Wan L, Li Y, Zhang Z, Sun Z, He Y, Li R. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Translational Psychiatry* 8, article number: 242 (2018). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0276-6>
20. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Renlund M, Stoll C, Alembik Y, Dott B, Czeizel AE, Gelman-Kohan Z, Scarano G, Bianca S, Ettore G, Tenconi R, Bellato S, Scala I, Mutchinick OM, López MA, de Walle H, Hofstra R, Joutchenko L, Kavteladze L, Bermejo E, Martínez-Frías ML, Gallagher M, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, Andria G, Botto LD. 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. *J Med Genet*. 2003 Aug;40(8):619-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12920077/>
21. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015 Jan; 58(1):1-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449138/>
22. Kelly CB, McDonnell AP, Johnston TG, Mulholland C, Cooper SJ, McMaster D, Evans A, Whitehead AS. The MTHFR C677T polymorphism is associated with depressive episodes in patients from Northern Ireland. *J Psychopharmacol*. 2004 Dec;18(4):567-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15582924/>
23. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C->T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun; 60(6):618-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796225/>
24. Bousman CA, Potiriadis M, Everall IP, Gunn JM. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic variation and major depressive disorder prognosis: A five-year prospective cohort study of primary care attendees. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014 Jan; 165B(1):68-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123968/>
25. Słopien R, Jasiewicz K, Meczekalski B, Warenik-Szymankiewicz A, Lianeri M, Jagodziński PP. Polymorphic variants of genes encoding MTHFR, MTR, and MTHFD1 and the risk of depression in postmenopausal women in Poland. *Maturitas*. 2008 Nov 20;61(3):252-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801628/>
26. Delport D, Schoeman R, van der Merwe N, van der Merwe L, Fisher LR, Geiger D, Kotze MJ. Significance of dietary folate intake, homocysteine levels and MTHFR 677 C>T genotyping in South African patients diagnosed with depression: test development for clinical application. *Metab Brain Dis*. 2014 Jun; 29(2):377-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24532086/>
27. Lok A, Bockting CL, Koeter MW, Snieder H, Assies J, Mocking RJ, Vinkers CH, Kahn RS, Boks MP, Schene AH. Interaction between the MTHFR C677T polymorphism and traumatic childhood events predicts depression. *Transl Psychiatry*. 2013 Jul 30;3(7):e288. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900311/>
28. Wu YL, Ding XX, Sun YH, Yang HY, Chen J, Zhao X, Jiang YH, Lv XL, Wu ZQ. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: An updated meta-analysis of 26 studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Oct 1;46:78-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23831680/>





29. Jiang W, Xu J, Lu XJ, Sun Y. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: a meta-analysis in the Chinese population. *Psychol Health Med*. 2016 Sep;21(6):675-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681493/>
30. Rai V. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and susceptibility to depression in Asian population: a systematic meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2014;60(3):29-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177556/>
31. Shen X, Wu Y, Guan T, Wang X, Qian M, Lin M, Shen Z, Sun J, Zhong H, Yang J, Li L, Yuan Y. Association analysis of COMT/MTHFR polymorphisms and major depressive disorder in Chinese Han population. *J Affect Disord*. 2014 Jun;161:73-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751310/>
32. Moorthy D, Peter I, Scott TM, Parnell LD, Lai CQ, Crott JW, Ordovás JM, Selhub J, Griffith J, Rosenberg IH, Tucker KL, Troen AM. Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults. *J Nutr*. 2012 Aug;142(8):1554-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22739363/>
33. Lizer MH, Bogdan RL, Kidd RS. Comparison of the frequency of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism in depressed versus nondepressed patients. *J Psychiatr Pract*. 2011 Nov;17(6):404-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22108397/>
34. Almeida OP, Flicker L, Lautenschlager NT, Leedman P, Vasikaran S, van Bockxmeer FM. Contribution of the MTHFR gene to the causal pathway for depression, anxiety and cognitive impairment in later life. *Neurobiol Aging*. 2005 Feb;26(2):251-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15582752/>
35. Gaysina D, Cohen S, Craddock N, Farmer A, Hoda F, Korszun, A, Owen MJ, Craig IW, McGuffin, P. No association with the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and major depressive disorder: results of the depression case control (DeCC) study and a meta-analysis. *Am. J. Med Genet B* 147b, 699–706 (2008). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.b.30665>
36. Zintzaras E. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies. *Psychiatr Genet*. 2006 Jun;16(3):105-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16691128/>
37. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: aHuGE review. *Am J Epidemiol*. 2007 Jan 1;165(1):1-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17074966/>
38. Hsieh MH, Nfor ON, Ho CC, Hsu SY, Lee CT, Jan CF, Hsieh PC, Liaw YP. Association Between MTHFR rs17367504 Polymorphism and Major Depressive Disorder in Taiwan: Evidence for Effect Modification by Exercise Habits. *Fron. Psychiatry* (2022). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2022.821448/full>

Recebido em fev, 19 2023

Aceito em mar, 150 2023

