

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR

ÉFREM AUGUSTO RIBEIRO MARTINS

ASSOCIAÇÃO DO COMPRIMENTO DE TELÔMEROS EM UMA AMOSTRA  
DE IDOSAS BRASILEIRAS DEPRIMIDAS

Belo Horizonte

2017

Éfrem Augusto Ribeiro Martins

Associação do comprimento de telômeros em uma amostra de idosas  
brasileiras deprimidas

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Medicina Molecular

**Orientador:** Prof. Dr. Breno Satler de Oliveira Diniz

Faculdade de Medicina da UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2017

M386a Martins, Éfrem Augusto Ribeiro.  
Associação do Comprimento de Telômeros em uma amostra de idosas brasileiras deprimidas [recursos eletrônicos]. / Éfrem Augusto Ribeiro Martins. - - Belo Horizonte: 2017.

53f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Breno Satler de Oliveira Diniz.

Área de concentração: Medicina Molecular.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transtorno Depressivo Maior. 2. Idoso. 3. Telômero. 4. Envelhecimento. 5. Dissertação Acadêmica. I. Diniz, Breno Satler de Oliveira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WM 171.5

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Magnífico Reitor**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

**Pró-Reitor de Pós Graduação**

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof(a). Adelina Martha dos Reis

**Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de  
Medicina**

Prof(a). Sandhi Maria Barreto

**Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina  
Molecular**

Prof. Luiz Armando De Marco

**Chefe do Departamento de Saúde Mental**

Prof. Humberto Corrêa da Silva Filho

**Membros do colegiado do Curso de Pós-Graduação em  
Medicina Molecular**

Prof(a). Carolina Cavaliéri Gomes

Prof. Marco Aurélio Romano Silva

Prof(a). Maria Marta Sarquis Soares



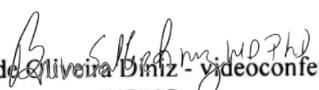
## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Associação Do Comprimento De Telômeros Em Uma Amostra De Idosas Brasileiras Deprimidas**

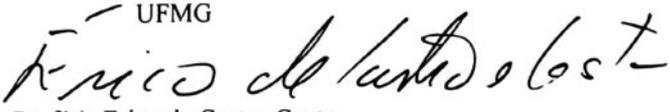
**ÉFREM AUGUSTO RIBEIRO MARTINS**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA MOLECULAR, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, área de concentração MEDICINA MOLECULAR.

Aprovada em 14 de dezembro de 2017, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Breno Satler de Oliveira Diniz - videoconferência - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Rodrigo Nicolato  
UFMG

  
Prof(a). Erico de Castro Costa  
FIOCRUZ

Belo Horizonte, 14 de dezembro de 2017.

Às pessoas que participaram deste estudo.

Eles que possibilitaram este trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Breno Satler de Oliveira Diniz, que me ofereceu a oportunidade de produzir algo novo;

Ao Professor Bernardo de Mattos Viana, que em muitos momentos acreditou em mim mais do que eu mesmo;

Aos meus colegas do LINC, pelo apoio, troca de conhecimentos e motivação;

Ao Programa de pós-graduação em Medicina Molecular, seus Coordenador, Membros do Colegiado, equipe administrativa, sem o qual este trabalho não seria concretizado;

Aos amigos e colegas que contribuíram informalmente para a realização deste trabalho.

## RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno multi-fatorial e importante causa de morbidade e incapacidade. No Brasil sua prevalência é alta, sendo entre idosos igual a 34,9%. Na população geral, a prevalência de sintomas depressivos em mulheres é duas vezes maior do que em homens e a probabilidade de TDM é cerca de 30% maior em pessoas com 60 a 79 anos. O risco relativo para morrer de pessoas com depressão também é maior. Dentre as explicações propostas para o aumento de mortalidade associada a depressão, a desregulação de diversos sistemas associados ao estresse e que ocasionariam um envelhecimento acelerado seriam uma importante causa. O processo de envelhecimento celular é controlado pelos telômeros, que protegem o genoma contra mecanismos de reparo anormais do DNA. Há uma via comum entre envelhecimento e o TDM. Estudos com animais sugerem uma relação entre a integridade do telômero e comportamentos depressivos. Há vasta literatura corroborando a associação entre o comprimento dos telômeros e sintomas depressivos em adultos, mas os achados são controversos quando considerada somente a população idosa. Este estudo se propõe a avaliar se há associação entre redução de telômero em idosos do sexo feminino com depressão quando comparados com idosos sem diagnóstico psiquiátrico, controlando outros fatores associados à sua redução. Os pacientes e idosos controles são provenientes de encaminhamentos externos (postos de saúde, outros ambulatoriais do Hospital das Clínicas da UFMG) e do Projeto Mais Vida. Foram triados pela equipe 498 idosos dos quais 269 foram excluídos por preencherem algum dos critérios de exclusão do projeto. 229 indivíduos encaminhados para as avaliações psiquiátrica e neuropsicológica. Ao final, participaram 65 sujeitos (37 deprimidos e 28 controles). Neste trabalho foram utilizados os dados da primeira avaliação (tempo zero). Todos os sujeitos foram avaliados clinicamente por psiquiatras e neuropsicólogos com o auxílio da ferramenta MINI-Plus. Para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos utilizou-se a HDRS-21. Foram coletados também dados demográficos, presença de comorbidades clínicas e os medicamentos utilizados pelos participantes. O plasma foi obtido a partir de sangue total colhido em tubo com EDTA e armazenado a -80°C até as análises. O comprimento relativo do

telômero foi medido usando PCR em tempo real. Em nossa amostra não encontramos associação entre TDM e encurtamento dos telômeros em idosos. Também não foi encontrada diferença quando estratificamos o grupo de idoso com TDM em “Depressão de Início Precoce” e “Depressão de Início Tardio”. A luz de tais resultados consideramos que possa ter ocorrido mortalidade diferenciada entre os portadores de TDM, que os pacientes da amostra tenham uma telomerase mais ativa, que a exposição a outras fontes de dano ao telômero ao longo da vida superaram os efeitos do TDM. Também é importante ressaltar que há variações intra- e inter- laboratórios e que o tipo de ensaio usado influencia no achado do tamanho do telômero. Concluimos questionando a validade se o comprimento do telômero é realmente um marcador de envelhecimento celular útil em idosos e sugerimos o estudo das outras funções do telomerase. Ressaltamos a carência de estudos acerca da avaliação do comprimento de telômeros em idosos com TDM tanto na literatura em geral, e principalmente no contexto nacional.

**Palavras-chave:** Transtorno Depressivo Maior, Idoso, Telômero, Envelhecimento.

## ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a multi-factorial disorder and an important cause of morbidity and disability. In Brazil, its prevalence is high, being 34.9% among the elderly. In the general population, the prevalence of depressive symptoms in women is twice as high as in men, and the likelihood of MDD is about 30% higher in people 60-79 years old. The relative risk of dying of people with depression is also greater. Among the explanations proposed for the increase in mortality associated with depression, the deregulation of several systems associated with stress and that would cause an accelerated aging would be an important cause. The cellular aging process is controlled by telomeres, which protect the genome against abnormal DNA repair mechanisms. There is a common pathway between aging and MDD. Animal studies suggest a relationship between telomere integrity and depressive behavior. There is extensive literature corroborating the association between telomere length and depressive symptoms in adults, but the findings are controversial when considering only the elderly population. This study aims to evaluate whether there is an association between telomere reduction in elderly women with depression when compared to the elderly without psychiatric diagnosis, controlling for other factors associated with their reduction. Patients and elderly controls come from external referrals (health posts, other outpatient clinics of the Hospital das Clínicas of UFMG) and the "Mais Vida" Project. 498 elderly people were screened by the team, of which 269 were excluded because they fulfilled some of the exclusion criteria of the project. 229 individuals referred for psychiatric and neuropsychological evaluations. At the end, 65 subjects (37 depressed patients and 28 controls) participated. In this work, the data from the first evaluation (time zero) were used. All subjects were clinically evaluated by psychiatrists and neuropsychologists with the help of the MINI-Plus tool. HDRS-21 was used to assess the severity of depressive symptoms. Demographic data, the presence of clinical comorbidities and the medications used by the participants were also collected. Plasma was obtained from whole blood collected in EDTA tube and stored at -80 ° C until analysis. The relative telomere length was measured using real-time PCR. In our sample, we found no association between TDM and shortening of telomeres in the

elderly. We also found no difference when we stratified the elderly group with MDD in "Early Onset Depression" and "Late Onset Depression". In light of these results, we consider that there may have been a differential mortality among TDM patients, that the patients in the sample had a more active telomerase, and that exposure to other sources of telomere damage throughout their lives outweighed the effects of TDM. It is also important to note that there are intra- and inter- laboratory variations and that the type of assay used influences the finding of telomere size. We conclude by questioning the validity whether telomere length is actually a cell aging marker useful in the elderly and we suggest the study of other telomerase functions. We underscore the lack of studies on the evaluation of telomere length in the elderly with MDD both in the literature in general, and especially in the national context.

**Keywords:** Major Depressive Disorder, Elderly, Telomere, Aging.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS .....	35
TABELA 2 – COMORBIDADES CLÍNICAS .....	36
TABELA 3 – COMORBIDADES CLÍNICAS .....	37
TABELA 4 – PERFIL COGNITIVO.....	38
TABELA 5 – GRAVIDADE DO TDM.....	39
TABELA 6 – NÚMERO DE EPISÓDIOS.....	39

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Comprimento médio do telômero de Controles e Pacientes com TDM.....	40
---	----

## LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
OMS	Organização Mundial de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TDM	Transtorno Depressivo Maior

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
1.1. DEPRESSÃO E MARCADORES BIOLÓGICOS .....	14
1.1.1. ENVELHECIMENTO CELULAR.....	15
1.1.2. TELÔMEROS.....	15
1.2. DEPRESSÃO E TELÔMEROS.....	16
1.3. DEPRESSÃO NO IDOSO.....	22
1.3.1. DEPRESSÃO NO IDOSO E TELÔMEROS.....	24
2. OBJETIVOS .....	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	26
3.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	26
3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	26
3.3. RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DOS PACIENTES .....	26
3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	27
3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	29
3.6. AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA, CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA...	30
3.7. COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO.....	31
3.8. ANÁLISE DO TELÔMERO.....	31
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4. RESULTADOS.....	34
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS.....	46

## 1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno multi-fatorial, decorrente de uma combinação de eventos psicológicos, ambientais, biológicos e genéticos (American Psychiatric Association 2013. , Verhoeven, Revesz et al. 2014). O TDM é importante causa de morbidade e incapacidade, sendo que em 2002 era considerada a quarta causa global de incapacidade, com projeção para se tornar a segunda causa, atrás apenas do HIV/AIDS, em 2030 (Mathers and Loncar 2006).

A prevalência de sintomas depressivos no Brasil é alta quando comparada a de outros países: quase um terço da população apresenta sintomas depressivos (28,27%), sendo a prevalência entre idosos igual a 34,9%. Na população geral, a prevalência de sintomas depressivos em mulheres é duas vezes maior do que em homens e a probabilidade de TDM é cerca de 30% maior em pessoas com 60 a 79 anos, quando comparada à de indivíduos entre 18 e 29 anos (Coelho, Crippa et al. 2013, Munhoz, Nunes et al. 2016).

Considerando o impacto da depressão sobre a mortalidade, um estudo de meta-análise observou que o risco relativo para morrer de pessoas com depressão foi de 1,52 quando comparada a pessoas sem depressão (Cuijpers, Vogelzangs et al. 2014).

### 1.1. DEPRESSÃO E MARCADORES BIOLÓGICOS

Com relação aos fatores biológicos, diversas explicações tem sido propostas: Estudos mostram a hiperatividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA), com aumento da produção de cortisol (Bhagwagar, Hafizi et al. 2003, Bhagwagar, Hafizi et al. 2005, Cowen 2010) e redução da atividade dos receptores de gluco-corticóide (Pariante and Miller 2001). Considerando fatores inflamatórios, uma meta-análise demonstrou a associação entre depressão e aumento das Proteína C Reativa (PCR) e Interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6)

(Howren, Lamkin et al. 2009). Outra meta-análise concluiu que há aumento importante da IL-6 e do TNF-alpha em paciente deprimidos (Dowlati, Herrmann et al. 2010). Outro estudo fala da associação positiva entre o interferon-alpha e sintomas depressivos (Capuron, Gumnick et al. 2002).

### **1.1.1. ENVELHECIMENTO CELULAR**

Dentre as explicações propostas para o aumento de mortalidade associada a depressão, a desregulação de diversos sistemas associados ao estresse e que ocasionariam um envelhecimento acelerado seriam uma importante causa (Verhoeven, Revesz et al. 2014, Verhoeven, Revesz et al. 2014).

Do ponto de vista celular, o envelhecimento é um processo relacionado ao estresse oxidativo assim como outros processos que invariavelmente levam a morte celular (avaliar texto e referencia). O processo de envelhecimento celular é controlado pelos telômeros, que são regiões com sequências de DNA repetitivas e não codificantes localizadas nas extremidades dos cromossomos e que promovem a estabilidade do genoma por protegerem contra mecanismos de reparo anormais do DNA (Shaffer, Epel et al. 2012).

### **1.1.2. TELÔMEROS**

Telômeros são regiões localizadas nas extremidades dos cromossomos que tem entre suas funções evitar a degradação genética. Durante a divisão celular as extremidades dos cromossomos não são completamente replicadas, resultando no encurtamento dos telômeros a cada divisão celular. Eles também são altamente vulneráveis ao estresse oxidativo por serem ricos em guanina. Por outro lado a enzima Telomerase acrescenta DNA telomérico ao telômero, desacelerando seu encurtamento (Schaakxs, Verhoeven et al. 2015). Quando os telômeros reduzem até alcançar o “Limite de Hayflick”, eles se tornam curtos demais e a célula se torna senescente (Boccardi, Pelini et al. 2015). A divisão

celular é interrompida e dá-se início ao processo de apoptose (McKinney, Oh et al. 2012).

Como tanto a replicação genética, quanto o estresse oxidativo aumentam com a idade, é de se esperar que os telômeros reduzam com o envelhecimento. Sendo assim, o comprimento deles pode ser usado como marcador do envelhecimento biológico (Blackburn 1991) e ele já foi associado a diversos transtornos associados ao envelhecimento (Shaffer, Epel et al. 2012). Quando eles se tornam curtos demais, a divisão celular é interrompida e dá-se início ao processo de apoptose (McKinney, Oh et al. 2012).

Ainda não se observou o encurtamento de telômeros em neurônios, mas estudos sugerem que a presença de seu encurtamento em células periféricas é um biomarcador para o envelhecimento (McKinney, Oh et al. 2012).

Diversos estudos investigaram outras funções que a telomerase pode exercer, tais como: aumento da resistência ao estresse oxidativo, modulação de vias sinalizadoras nucleares e citoplasmáticas, redução da apoptose mitocondrial, proteção contra danos causados ao mtDNA, melhora da respiração mitocondrial, proteção contra excitotoxicidade neuronal, mediação do efeito neurotrófico do BDNF, modulação do padrão de expressão gênica visando a sobrevivência celular (Fu, Lu et al. 2002, Smith, Coller et al. 2003, Kang, Choi et al. 2004, Choi, Southworth et al. 2008, Saretzki 2009, Saretzki 2014).

## **1.2. DEPRESSÃO E TELÔMEROS**

Não se sabe se a redução dos telômeros aumenta o risco de TDM. Entretanto, há uma via comum entre envelhecimento e TDM e tal possibilidade deve ser considerada.

Estudos com animais sugerem que exista uma relação entre a integridade do telômero e comportamentos depressivos. Zhou e colaboradores propõem que tal relação poderia ser mediada pela atividade da telomerase. Eles observaram que estresse crônico e moderado reduz as atividades da telomerase

transcriptase reversa (TERT) e da telomerase no hipocampo de camundongos. Por outro lado, camundongos tratados com fluoxetina tiveram tais efeitos revertidos. Por outro lado, a administração de um inibidor da transcriptase reversa no hipocampo dos camundongos foi capaz de gerar comportamento semelhante à depressão, prejudicando a neurogênese. Por fim estimularam a expressão da telomerase injetando adenovírus recombinantes expressando a TERT de camundongos no hipocampo dos mesmos houve aumento da neurogênese, comportamentos “antidepressivos” e prevenção das alterações causadas pelo estresse crônico e moderado. Quando a neurogênese foi prejudicada usando-se radiação “X” tais benefícios foram perdidos. Concluiu-se que a atividade da telomerase hipocampal estaria relacionada a comportamentos depressivos (Zhou, Hu et al. 2011).

Tais achados são respaldados por um estudo conduzido por Santarelli e colaboradores em que camundongos modificados geneticamente para não terem receptores 5HT1-A foram imunes aos efeitos neurogênicos e antidepressivos da fluoxetina. Eles também evitaram o efeito antidepressivo da fluoxetina e da imipramina irradiando a região hipocampal dos camundongos com Raios-X (Santarelli, Saxe et al. 2003, Zhou, Hu et al. 2011).

Entretanto, a tradução destes achados para humanos é controversa, uma vez que a neurogênese em nossa espécie não foi detectada em adultos (Bhardwaj, Curtis et al. 2006).

Alguns estudos tentam relacionar o processo de envelhecimento celular com a depressão. Para tanto, avaliam a relação do tamanho do telômero à depressão. Caso a depressão seja um processo que acelere o envelhecimento, seria esperado encontrar tamanhos menores em pessoas deprimidas quando comparado a pessoas sem depressão. A literatura mostra dados contraditórios em relação a esta associação.

Em 2006 Simon e colaboradores fizeram o primeiro estudo investigando o comprimento dos telômeros em pacientes portadores de transtornos mentais crônicos. Dos 44 pacientes avaliados, 15 tinham diagnóstico de TDM e foram os que apresentaram a maior redução do tamanho dos telômeros em comparação com o grupo controle - 770 pares de base menor. Os outros

pacientes eram portadores de Transtorno Afetivo Bipolar com ou sem Transtornos de Ansiedade comórbidos e apresentaram uma redução de 660 pares de base. Pelos cálculos dos autores essa redução – 770 pares de base – representaria cerca de 10 anos de envelhecimento acelerado (Simon, Smoller et al. 2006, Lindqvist, Epel et al. 2015).

Considerando a análise de encurtamento de telômero e o diagnóstico de depressão maior em idosos, diversos estudos avaliaram sua relação. Hoen e colaboradores em 2011 mediram o tamanho dos telômeros em 952 pacientes com Doença Coronariana estável e em 608 deles após 5 anos de acompanhamento. No início do estudo 206 (22%) participantes apresentavam diagnóstico de TDM e, após ajustes para idade e sexo, encontraram telômeros menores naqueles que apresentavam depressão. Este achado deixou de ser estatisticamente significativo quando foram ajustados por IMC, tabagismo, diabetes, sedentarismo, ansiedade. A presença de TDM no início do estudo também não foi preditiva de encurtamento dos telômeros após cinco anos (Hoen, de Jonge et al. 2011).

Outro estudo encontrou associação entre o TDM e a redução dos telômeros, mesmo após ajustes para idade, sexo, escolaridade, IMC, consumo/dependência de álcool, duração dos sintomas, gravidade do episódio, ansiedade comórbida, transtornos físicos e atividade física. Encontraram ainda uma relação de “dose-resposta” entre TDM e o encurtamento, com os pacientes com episódios mais graves e de maior duração apresentando os menores telômeros. Não foram encontradas diferenças entre os grupos “Em Remissão” e “Atualmente Deprimidos”, sugerindo que o TDM deixa uma “marca” duradoura nos telômeros (Verhoeven, Revesz et al. 2014).

Wolkowitz e colaboradores também concluíram que o encurtamento dos telômeros pode progredir proporcionalmente à exposição ao TDM ao longo da vida (Wolkowitz, Mellon et al. 2011).

Outro estudo, envolvendo 5.284 mulheres chinesas da etnia Han também encontrou associação entre a cronicidade dos sintomas depressivos e a redução do tamanho dos telômeros (Edwards, Aggen et al. 2016). Eles também

sugerem que a redução do telômero pode ser associada ou até mesmo consequência de aspectos específicos do TDM (Edwards, Aggen et al. 2016).

No entanto Hartmann e colaboradores, apesar de encontrarem associação entre o TDM e telômeros encurtados, não encontraram associação com a duração do episódio depressivo, nem com sua gravidade (Hartmann, Boehner et al. 2010).

Wikgren e colegas também encontraram associação entre o TDM e o encurtamento de telômeros após ajustes para idade e sexo, em um estudo envolvendo 91 pacientes e 451 controles (Wikgren, Maripuu et al. 2012).

Em estudo publicado em 2015, indivíduos com TDM e em tratamento com antidepressivos apresentaram telômeros significativamente menores que os controles, mas os pacientes com TDM que não estavam em uso de antidepressivos não. Foi especulado que os pacientes em uso de antidepressivos eram aqueles com sintomas mais graves, demandando medicamentos (Needham, Mezuk et al. 2015).

Um outro estudo, envolvendo participantes do "West of Scotland Twenty-07 Study" divididos em três coortes etárias distintas (37, 57 e 76 anos ao final do estudo) e em 4 ocasiões diferentes entre 1992/1993 e 2007/2008 encontrou associação entre sintomas depressivos e redução do tamanho de telômeros em duas ocasiões, estabelecendo-se uma associação longitudinal, apenas na coorte mais jovem. Os sintomas depressivos foram avaliados através da "Hospital Anxiety and Depression Scale" em todas as ocasiões (Phillips, Robertson et al. 2013).

Uma meta-análise reunindo os dados de 25 estudos e 21.040 participantes encontrou uma associação entre o TDM e a redução do tamanho dos telômeros, sendo o tamanho de efeito maior em estudos transversais do que em estudos longitudinais (Schutte and Malouff 2015). Eles associaram tal informação ao achado prévio de que a melhora da depressão durante o tratamento se associa a um aumento da atividade da telomerase (Wolkowitz, Mellon et al. 2012) e concluíram que o impacto do TDM é atenuado com o

tempo, através de mecanismos de reparação do telômero ativados por processos fisiológicos ou intervenções terapêuticas (Schutte and Malouff 2015).

Um estudo publicado em 2012, avaliando homens idosos da comunidade (203 holandeses, média de idade de 78 anos, e 123 homens idosos gregos, média de idade de 84 anos) não encontrou associação entre pouco bem-estar mental e percepção de saúde ruim e tamanho dos telômeros. Dentro do conceito de Bem-estar mental sintomas depressivos foram avaliados pela “Escala de Depressão Geriátrica – GDS-15” (Rius-Ottenheim, Houben et al. 2012).

Outro estudo encontrou que ter uma doença cardiovascular e outras associadas a idade, tais como doenças pulmonares, diabetes, doenças renais, artrite está associado ao encurtamento de telômeros em idosos (o paciente mais novo possuía 68 anos de idade). Porém a presença de TDM não se associou a um maior encurtamento dos telômeros (Sanders, Fitzpatrick et al. 2012).

Shaffer e colaboradores avaliaram presença de sintomas depressivos, provável Transtorno Depressivo e agrupamentos de sintomas depressivos específicos em uma amostra de 2.225 participantes aparentemente saudáveis selecionada de um estudo populacional, o “1995 Nova Scotia Health Survey”, usando a escala “Center for Epidemiological Studies – Depression (CES-D)” e não encontraram a associação de tais quesitos com o comprimento dos telômeros. Eles argumentam que isto pode ser devido ao fato de outros estudos terem usado amostras menores e específicas, enquanto que o deles usou uma amostra baseada na população geral, e de que os outros estudos se limitaram a avaliar apenas os casos com diagnóstico de TDM. Eles afirmam que seus achados seriam generalizáveis para uma população maior (Shaffer, Epel et al. 2012).

Um estudo holandês envolvendo 355 pacientes e 128 controles, com idade entre 60 e 93 anos, recrutados através de serviços de Atenção Primária e Saúde Mental, diagnosticados usando-se os critérios do DSM-IV-TR, não encontrou diferenças no comprimento dos telômeros entre os grupos. Também não encontraram associações entre o tamanho dos telômeros e a gravidade do episódio depressivo, sua duração, idade de início do primeiro episódio,

comorbidade com Transtornos de Ansiedade, sintomas ansiosos, gravidade da apatia, uso de antidepressivos, uso de benzodiazepínicos, funcionamento cognitivo e trauma na infância. Eles propõem que a ausência de associação entre o TDM e a redução do tamanho dos telômeros, encontrada em estudos com adultos jovens, se deva a alguns fatores: a depressão em idosos é mais heterogênea (pois tem como fatores de risco problemas associados ao envelhecimento, tais como doenças crônicas, prejuízos funcionais e cognitivos, perda de contatos sociais, e apresenta características específicas, sendo a agitação, hipocondria e sintomas somáticos mais prevalentes); ao longo da vida os participantes foram expostos a outras fontes de dano aos telômeros, superando aos efeitos do TDM; os telômeros podem ser afetados de maneira diferente em idosos e o impacto de uma vida inteira de exposição à exaustão celular pode ser tamanho que uma única variável, especialmente se ela reflete a situação atual, não seja suficiente para afetar o comprimento dos telômeros independentemente; eventos e circunstâncias ambientais específicos de uma época podem afetar uma coorte inteira, explicando as diferenças entre adultos e idosos; aqueles que sofreram os maiores danos aos telômeros morreram prematuramente ou estão com a saúde comprometida de tal maneira que não participaram do estudo, o que pode ter subestimado o impacto da Depressão de Início Tardio na redução do comprimento dos telômeros (Schaakxs, Verhoeven et al. 2015).

Um estudo investigando o tamanho dos telômeros em 76 homens veteranos de guerra norte-americanos (41 sem diagnóstico psiquiátrico, 18 com diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) e 17 com diagnósticos comórbidos de TEPT e TDM) com idade média de 36,64 anos (DP 9,17) não encontrou correlação nem com o diagnóstico nem com a gravidade dos sintomas de TDM, mas sim uma correlação negativa entre o tamanho dos telômeros e ocorrência de traumas na infância, gravidade psicopatológica global e percepção subjetiva do estresse psicológico (Bersani, Lindqvist et al. 2016).

Em 2017 um estudo investigou a associação entre sintomas depressivos e o comprimento de telômeros salivar em pessoas de meia-idade e idosos e o efeito moderador da idade e do sexo. Foram selecionados randomicamente

3.609 participantes (idade média: 67 anos) do “Health and Retirement Study” que tiveram os sintomas depressivos avaliados através de uma versão adaptada da “Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)”. Foi encontrada uma associação entre sintomas depressivos e o encurtamento de telômeros salivar. Porém esta associação foi moderada pelo sexo, sendo significativa em homens, mas não em mulheres. A associação em homens permaneceu significativa mesmo após ajustes por tabagismo, IMC, problemas de saúde crônicos, exposição a traumas na infância e ao longo da vida, neuroticismo (Whisman and Richardson 2017).

Apesar de diversos estudos associarem o TDM à redução dos telômeros, não é possível excluir a possibilidade de que eles estejam encurtados antes mesmo do primeiro episódio depressivo. Em um estudo envolvendo garotas com risco para TDM (devido história materna para TDM) e garotas com baixo risco foram encontrados menores telômeros no primeiro grupo (Gotlib, LeMoult et al. 2015)

Hoen e colegas também encontraram que a presença de transtornos ansiosos na avaliação inicial, mas não o TDM, predizem o encurtamento do telômero nas avaliações de seguimento. Este foi um estudo de coorte com a população geral e tal associação não foi explicada por eventos adversos da vida, fatores associados ao estilo de vida, nível de escolaridade e uso de antidepressivos (Hoen, Rosmalen et al. 2013)

### **1.3. DEPRESSÃO NO IDOSO**

A definição de pessoa idosa é um construto social que leva em consideração o envelhecimento celular, o envelhecimento dos sistemas fisiológicos, assim como mudanças psicológicas, funcionais, e sociais. Este construto tende a mudar ao longo do tempo e de acordo com o país. Entretanto, em muitos países atualmente este conceito tem sido associado principalmente à idade de aposentadoria e, portanto, não é um constructo meramente etário. No Brasil, a política nacional do idoso (PNI), Lei nº8. 842, de 4 de janeiro de 1994 (Brasil, 1994), e o estatuto do Idoso, Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003 (Brasil, 2003), definem “idoso” como aquelas pessoas com idade maior ou igual a 60 anos. Por outro lado, países da OCDE, Organização para Cooperação e

Desenvolvimento Econômico, tendem a classificar como pessoa idosa aquela com idade acima de 65 anos.

Com o envelhecimento populacional, observa-se o aumento de doenças crônicas não transmissíveis. A depressão é um transtorno mental crônico e não transmissível que em idosos pode representar a continuidade de um transtorno iniciado quando adulto jovem ou o aparecimento de um primeiro episódio depressivo já quando idosos. O termo “Depressão de Início Tardio” se refere ao episódio depressivo que surge pela primeira vez em adultos com idade igual ou superior a 60 anos. Por outro lado, o termo depressão de início precoce em idosos refere-se a um idoso que apresenta um episódio depressivo, mas seu início ocorreu na idade adulta jovem.

A depressão no idoso é importante fonte de desgaste para pacientes, cuidadores e sociedade (McKinney, Oh et al. 2012). Comumente ela é sub-diagnosticada e sub-tratada na Atenção Primária, em parte devido ao estigma associado ao TDM e em parte devido à crença de que a depressão é parte normal do processo de envelhecimento (Unutzer 2007). Entretanto a depressão no idoso está associada a outros problemas de saúde e diversas outras condições apresentam impacto biológico que se assemelham ao impacto associado ao envelhecimento celular (Verhoeven, Revesz et al. 2014). Por exemplo, fatores de risco prevalentes nesta faixa etária como Diabetes, Hipertensão Arterial Sistêmica, doenças cardiovasculares, isquemias, Obesidade, Osteoporose, apresentam impacto celular que pode contribuir para o aumento da morbidade e da mortalidade, polifarmácia, declínio cognitivo, eventos de vida estressores, aumento das taxas de suicídio (Zisook and Downs 1998, Ganguli, Dodge et al. 2002, Lenze, Schulz et al. 2005, Dombrowski, Mulsant et al. 2007, Van Orden and Conwell 2011, Penninx, Milaneschi et al. 2013, Cuijpers, Vogelzangs et al. 2014).

### **1.3.1. DEPRESSÃO NO IDOSO E TELÔMEROS**

Considerando a depressão como um possível fator associado ao envelhecimento celular dois questionamentos surgem: idosos que apresentaram depressão sofreriam um maior encurtamento de telômero comparado a idosos sem depressão; idosos com depressão ao longo da vida apresentariam um maior encurtamento de telômero comparado aos de início tardio devida a maior exposição ao estresse crônico?

Considerando estes questionamentos, a literatura apresenta dados conflitantes apontando para maior encurtamento associado a depressão, enquanto outros não acharam a associação.

Tendo em vista os dados da literatura, este estudo se propõe a avaliar a relação entre o telômero e depressão em idosos brasileiros, controlado por outros fatores associados à sua redução.

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Avaliar se há associação entre redução de telômero em idosos do sexo feminino com depressão quando comparados com idosos sem diagnóstico de depressão (sem diagnóstico psiquiátrico).

### **Objetivos secundários**

1. Avaliar se há diferenças em relação ao telômero quando comparados idosos com depressão de início tardio e início precoce.
2. Avaliar os possíveis fatores relacionados a redução dos telômeros
3. Avaliar se há associação entre perfis psicopatológicos e redução do telômero.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo é parte de um projeto cujo objetivo é avaliar os mecanismos neurobiológicos da depressão maior em idosos (CAEE 20204313.2.0000.5149) (Anexo A). Todos os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos desta pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido quando do seu ingresso no estudo (Anexo B).

#### **3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Este é um estudo transversal que envolveu 39 pacientes com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior atendidos no Ambulatório de Psicogeriatria do Hospital das Clínicas da UFMG e 31 indivíduos controles recrutados da comunidade.

#### **3.3. RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DOS PACIENTES**

Os pacientes e idosos controles são provenientes de encaminhamentos externos (postos de saúde, outros ambulatórios do Hospital das Clínicas da UFMG) e do Projeto Mais Vida. Foram triados pela equipe 498 idosos dos quais 269 foram excluídos por preencherem algum dos critérios de exclusão do projeto. Dos 229 indivíduos encaminhados para as avaliações psiquiátrica e neuropsicológica, 8 foram encaminhados para o Ambulatório de Demência e 67 foram diagnosticados com depressão sub-sindrômica. Os pacientes foram reavaliados a cada 03 (três) meses durante 01 (um) ano, onde foi repetida a avaliação clínica e o material biológico coletado. Neste trabalho foram utilizados os dados da primeira avaliação (tempo zero). Após 01 ano, os

pacientes que mantiveram ou agravaram o déficit cognitivo foram excluídos do banco de dados, permanecendo somente aqueles cujo declínio cognitivo na primeira avaliação devia-se à presença de TDM. Foram então incluídos no banco de dados 139 sujeitos. Destes, 74 foram excluídos por preencherem quaisquer dos critérios de exclusão e/ou por ausência ou inconsistência de informações relevantes para o presente estudo. Ao final, participaram 65 sujeitos (37 deprimidos e 28 controles).

### 3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

*Pacientes do grupo TDM:* idade maior ou igual a 60 anos, do sexo feminino e diagnóstico de TDM de acordo com os critérios do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 2002).

De acordo com critérios da quarta versão revisada do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR), o TDM é diagnosticado quando são preenchidos os seguintes critérios:

- A) presença de um único episódio depressivo maior (quando se trata de TDM, episódio único) ou dois ou mais episódios depressivos maiores (quando se trata de TDM, recorrente);
- B) o(s) episódio(s) depressivo(s) maior(es) não é(são) melhor explicado(s) por um transtorno esquizoafetivo nem está sobreposto a esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou transtorno psicótico sem outra especificação;
- C) jamais houve um episódio maníaco, um episódio misto ou um episódio hipomaníaco.

Os critérios diagnósticos para episódio depressivo maior, segundo o DSM-IV-TR, são:

- A) No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o período mínimo de duas semanas e representam uma alteração a partir

do funcionamento anterior. Pelo menos um dos sintomas deve ser: (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral, alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias. Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.

2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, na maior parte do dia, quase todos os dias. Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.

3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (exemplificado por mais de 5% do peso corporal em 1 mês). Poder ser considerado diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.

4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias.

5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias. Observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento.

6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

7) Sentimento de inutilidade, culpa excessiva ou inadequada (pode ser delirante), quase todos os dias. Não meramente auto recriminação ou culpa por estar doente.

8) Capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias. Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.

9) Pensamentos de morte recorrente. Ideação suicida recorrente sem um plano específico. Tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B) Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.

- C) Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- D) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral, exemplificado por hipotireoidismo.
- E) Os sintomas não são mais bem explicados por luto. Os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

Em 2013, a APA lançou a quinta edição do DSM (DSM-5), com alterações relacionadas a classificação e critérios diagnósticos dos transtornos depressivos. Não foram alterados os critérios cardinais do TDM. Contudo, havia no DSM-IV-TR o critério de exclusão para episódio depressivo maior quando os sintomas ocorressem no período de até dois meses após o luto e este critério foi retirado no DSM-5 (APA, 2014).

### **3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Para o nosso estudo, adotou-se os seguintes critérios de exclusão:

- Pacientes e Controles: sexo masculino, uso contínuo de medicações anti-inflamatórias e/ou corticoides nas duas últimas semanas; quadro demencial pré-existente; outros transtornos psiquiátricos maiores (esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar); recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.6. AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA, CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação psiquiátrica, clínica e neuropsicológica. O diagnóstico para TDM e outras comorbidades psiquiátricas foi realizado baseado nos critérios do DSM-IV-TR. Os instrumentos utilizados na avaliação psiquiátrica foram:

**3.6.1. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus)** A Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI-Plus - *Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian, Version 5.0.0*) é organizado por módulos diagnósticos independentes e investiga todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início, tempo de duração e número de episódios dos transtornos) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV. É uma entrevista clínica estruturada breve utilizada para identificar transtornos psiquiátricos do eixo I do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais do DSM-IV e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (Amorim, 2000).

**3.6.2. Hamilton Depression Rating Scale – 21 items (HDRS-21)** Com o objetivo de avaliar a gravidade dos sintomas depressivos dos idosos com diagnóstico de TDM utilizou-se a HDRS-21 (Hamilton 1960). Adotamos o escore total para as análises e estratificação dos indivíduos em relação à gravidade dos sintomas depressivos. Foram utilizados os pontos de corte que são descritos como os mais amplamente utilizados na prática clínica: para TDM grave - escores iguais ou maiores do que 25; para TDM moderada - escores de 18 a 24; para TDM leve escores de 7 a 17; os escores menores que 7 definem remissão do quadro ou ausência do TDM (Del Porto, 1989). Na avaliação clínica foi realizada a aferição da pressão sanguínea, peso, altura, circunferência abdominal e informações adicionais sobre outras comorbidades foram adquiridas utilizando como guia o *Cummulative Illness Rating Scale* (CIRS-G) (Miller *et al.*, 1991). Em relação à avaliação neuropsicológica, foi utilizada uma bateria extensa de testes selecionada pelos neuropsicólogos do grupo de pesquisa. Nesse estudo utilizamos os seguintes testes para análise:

### 3.7. COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Após a avaliação clínica e psiquiátrica, foram coletados 4mL de sangue em tubos de coleta a vácuo contendo o conservante EDTA como anticoagulante por meio de punção venosa na veia antecubital. O plasma foi levado para o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular (INCT-MM) da UFMG. No INCT-MM, o plasma foi separado por centrifugação a 3000 rpm, 4°C, 10 minutos, fracionado em microtubos de polipropileno e armazenados em freezer -80°C até a realização das análises laboratoriais.

### 3.8. ANÁLISE DO TELÔMERO

A medida T/S é uma medida relativa do comprimento do telômero obtida medindo-se, para cada amostra de DNA, o fator pelo qual a amostra se difere da amostra de DNA de referência na razão entre o número de cópias do telômeros e o número de cópias de um único gene. Tal relação é proporcional à media do comprimento dos telômeros. Assim,  $T/S = 1$  quando a amostra de DNA é idêntica à amostra de referência na razão entre o número de cópias do telômero e o número de cópias de um único gene. A amostra de DNA de referência pode ser de um único indivíduo ou de um conjunto de amostras de vários indivíduos. A razão T/S de um indivíduo relativa a razão T/S de outro indivíduo deve corresponder aos comprimentos relativos dos telômeros de seus DNAs (Cawthon 2002)

O DNA foi extraído de amostras de plasma pelo método salino (Lahiri and Schnabel 1993). O comprimento relativo do telômero foi medido usando PCR em tempo real (7900HT), conforme descrito anteriormente (Li et al., 2012) \*\*\*.

Resumidamente, a mistura principal para a determinação do comprimento dos telômeros foi preparada com primers específicos de telômeros (0,45  $\mu$ M de cada iniciador), tampão de PCR 1  $\times$  (todos os reagentes de PCR da Life Technologies) 1,75 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,8 mM de dNTPs, 0,3 mM de SYBR Green, 1  $\times$  Rox e 0,5 U Platinum Taq. A mistura principal para corridas HBB foi

preparada com primers HBB (0,40  $\mu$ M para cada iniciador) e KAPA SYBR FAST qPCR Kit Master Mix (2X) ABI Prism (Kapa Biosystems). Foram adicionados dois microlitros de amostra de DNA (50ng/ $\mu$ l) a cada reação (volume final de 20  $\mu$ l). Uma curva padrão, um DNA de referência e um controle negativo também foram incluídos em cada corrida, todas as amostras, padrões e controles foram executados em triplicata. Para a curva padrão, uma amostra de DNA do calibrador foi diluída em série por duas vezes, para produzir concentrações de 1-16 ng/ $\mu$ l. R2 para cada curva padrão foi >0,99. Os desvios-padrão (para valores Ct de cada triplicata) foram aceitos em <0,1. O comprimento relativo dos telômeros foi obtido através do cálculo da razão (T/S) do produto de repetição telômero para um produto de gene de cópia única (S, aqui Albumina) para cada indivíduo, pela fórmula  $T / S = 2^{-\Delta Ct}$ , onde  $\Delta Ct = Ct_{\text{Telomero}} - Ct_{\text{Albumina}}$ .

Esta relação foi então comparada com a proporção do DNA de referência. A razão de comprimento do telômero é um valor arbitrário.

PCR em tempo Real

Primers para telômeros (5' – 3')

ACA CTA AGG TTT GGG TTT GGG TTT GGG TTT GGG TTA GTG T (telg)

TGT TAG GTA TCC CTA TCC CTA TCC CTA TCC CTA TCC CTA ACA (telc)

Primers para Albumina (5' – 3')

CGG CGG CGG GCG GCG CGG GCT GGG CGG AAA TGC TGC ACA GAA  
TCC TTG (albu)

GCC CGG CCC GCC GCG CCC GTC CCG CCG GAA AAG CAT GGT CGC  
CTG TT (albd)

### 3.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram executadas através do programa estatístico SPSS versão 23.0 para Windows e para MacOS. Verificamos se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal através dos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk e constatamos que apresentaram distribuição não-normal, exceto as variáveis “Idade” e “Tamanho do Telômero”, que apresentaram distribuição normal. Todas as variáveis contínuas são apresentadas como mediana (mínimo – máximo), com análises realizadas através do teste de Kruskal-Wallis com pós-teste U de Mann-Whitney. Para a comparação de variáveis categóricas realizou-se o teste de  $\chi^2$  de Pearson.

Valores menores que 0,05 foram adotados como nível de significância estatística para todos os testes.

## 4. RESULTADOS

A amostra foi composta por 65 idosas, sendo 28 idosas controles e 37 idosas com TDM. O grupo de idosas com TDM foi subdividido em um grupo com 20 idosas com depressão de início precoce (antes dos 60 anos de idade) e 17 idosas com depressão de início tardio (a partir dos 60 anos de idade).

### 4.1. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Não houve diferença entre os três grupos para idade, estado civil e trabalho (Tabela 1).

A escolaridade apresentou distribuição não paramétrica. O grupo de Depressão de Início Precoce apresentou média de 5,67 anos de escolaridade, com mediana 5 anos de escolaridade e intervalo interquartil de 5 anos de escolaridade. O grupo de Depressão de Início Tardio apresentou média de 4,26 anos de escolaridade, com mediana de 4 anos de escolaridade e intervalo interquartil de 4 anos de escolaridade. O grupo Controle apresentou média de 8,87 anos de escolaridade, com mediana de 10 anos de escolaridade e intervalo interquartil de 8 anos de escolaridade. A análise post-hoc evidenciou que apenas entre os grupos “Depressão de Início Tardio” e “Controle” há diferença estatística significativa com relação a escolaridade.

Tabela 1 – Dados sociodemográficos

	Idade de Início (Anos)						Valor p
	Precoce (< 60 anos)		Tardio (> 60 anos)		Controle		
	N	%	N	%	N	%	
<b>Faixa Etária</b>							0,088*
Idoso Jovem (60-69)	10	50%	3	17,6%	10	35,7%	
Idoso Idoso (70-79)	9	45%	7	41,2%	11	39,3%	
Muito Idoso (80+)	1	5%	7	41,2%	7	25,0%	
<b>Estado Civil</b>							0,713*
Casado	6	30%	6	35,3%	11	40,7%	
Solteiro	4	20%	1	5,9%	4	14,8%	
Viúvo/ Divorciado	10	50%	10	58,8%	12	44,4%	
<b>Trabalho</b>							0,667*
Sim	3	16,7%	1	6,7%	3	11,1%	
Não	15	83,3%	14	93,3%	24	88,9%	

\* Teste exato de Fisher

## 4.2. COMORBIDADES CLÍNICAS

Tabela 2 – Comorbidades clínicas

		Idade de Início (Anos)						Valor p
		Precoce (< 60 anos)		Tardio (> 60 anos)		Controle		
		N	%	N	%	N	%	
Número de Comorbidades								0,084*
	0	1	5,55%	1	5,9%	3	10,7%	
	1	1	5,55%	3	17,6%	4	14,3%	
	2	0	0,0%	9	53%	9	32,1%	
	3	4	22,2%	1	5,9%	7	25,0%	
	4+	12	66,6%	3	17,6%	5	17,8%	
HAS	Não	3	15,8%	6	35,3%	10	35,7%	0,286*
	Sim	16	84,2%	11	64,7%	18	64,3%	
DM2	Não	10	52,6%	13	76,5%	26	92,9%	0,006*
	Sim	9	47,4%	4	33,5%	2	7,1%	
Dislipidemia	Não	7	36,8%	10	58,8%	13	46,4%	0,418*
	Sim	12	63,2%	7	41,2%	15	53,6%	
AVC	Não	20	100%	15	93,75%	28	100%	0,218*
	Sim	0	0%	1	6,25%	0	0%	
IAM	Não	19	95%	16	94,1%	28	100%	0,453*
	Sim	1	5%	1	5,9%	0	0%	
Doença								
Cardiovascular	Não	19	95%	15	88,2%	28	100%	0,189*
	Sim	1	5%	2	11,8%	0	0%	

AVC: Acidente Vascular Cerebral DM2: Diabetes Tipo 2 HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica IAM: Infarto Agudo do Miocárdio \* Teste exato de Fisher

Tabela 3 – Comorbidades clínicas

	Idade de Início (Anos)						Valor p
	Precoce (< 60 anos)		Tardio (> 60 anos)		Controle		
	N	%	N	%	N	%	
Número de Medicamentos							0,020*
< 5	5	26,3%	9	52,9%	19	67,9%	
5+	14	73,7%	8	47,1%	9	32,1%	
Uso de Antidepressivos							0,001*
Não	9	45%	10	58,8%	28	100%	
ISRS	6	30%	5	29,4%	0	0%	
ISRN	0	0%	1	5,9%	0	0%	
Atípicos	0	0%	1	5,9%	0	0%	
ATC	4	20%	0	0%	0	0%	
Combinado	1	5%	0	0%	0	0%	
Uso de Benzodiazepínicos							0,066*
Não	13	65%	10	62,5%	25	89,3%	
Sim	7	35%	6	37,5%	3	10,7%	

ATC: Tricíclico ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina  
 ISRS: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina \* Teste exato de Fisher

#### 4.3. PERFIL COGNITIVO

Observamos que os idosos com depressão de início precoce apresentaram maior percentual de CCL Amnésico de Múltiplos Domínios (40% contra 11.8% no grupo de idosos com Depressão de Início tardio)

Tabela 4 – Perfil cognitivo

		Idade de Início (Anos)						Valor p
		Precoce (< 60 anos)		Tardio (> 60 anos)		Controle		
		N	%	N	%	N	%	
Diagnóstico Cognitivo								0,000*
	Normal	4	20%	4	23,6%	28	100%	
	CCL							
	Amnésico	2	10%	1	5,9%	0	0%	
	CCL							
	Amnésico							
	Múltiplos	8	40%	2	11,8%	0	0%	
	CCL Não-							
	Amnésico	3	15%	5	29,5%	0	0%	
	CCL Não							
	Amnésico							
	Múltiplos	0	0%	0	0%	0	0%	
	Não avaliado	3	15%	5	29,5%	0	0%	

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve \* Teste exato de Fisher

#### 4.4. CARACTERÍSTICAS DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Tabela 5 – Gravidade do TDM

		Idade de Início (Anos)						Valor p
		Precoce (< 60 anos)		Tardio (> 60 anos)		Controle		
		N	%	N	%	N	%	
Gravidade								0,000*
	Controle	0	0%	0	0%	28	100%	
	Leve	7	41,2%	10	58,8%	0	0%	
	Moderado	7	63,6%	4	36,4%	0	0%	
	Grave	6	66,6%	3	33,3%	0	0%	

TDM: Transtorno Depressivo Maior \* Teste exato de Fisher

Tabela 6 – Número de Episódios

		Idade de Início (Anos)						Valor p
		Precoce (< 60 anos)		Tardio (> 60 anos)		Controle		
		N	%	N	%	N	%	
	Controle	0	0%	0	0%	28	100%	0,000*
	Episódio Depressivo							
	Único	2	14,2%	12	85,7%	0	0%	
	Depressão Recorrente	18	78,3%	5	21,7%	0	0%	

\* Teste exato de Fisher

#### 4.5. TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS

O comprimento dos telômeros apresentou distribuição paramétrica, com os Controles apresentando tamanho médio de 1,136513137730263 (DP:  $\pm 0,097126221350964$ ) e os Pacientes com TDM apresentando tamanho médio de 1,141808664529893 (DP:  $\pm 0,069670404392994$ ). Foi realizado o Teste-T para amostras independentes, que encontrou valor de significância de 0,799, rejeitando a hipótese de que há diferença significativa no comprimento dos telômeros entre Controles e Pacientes.

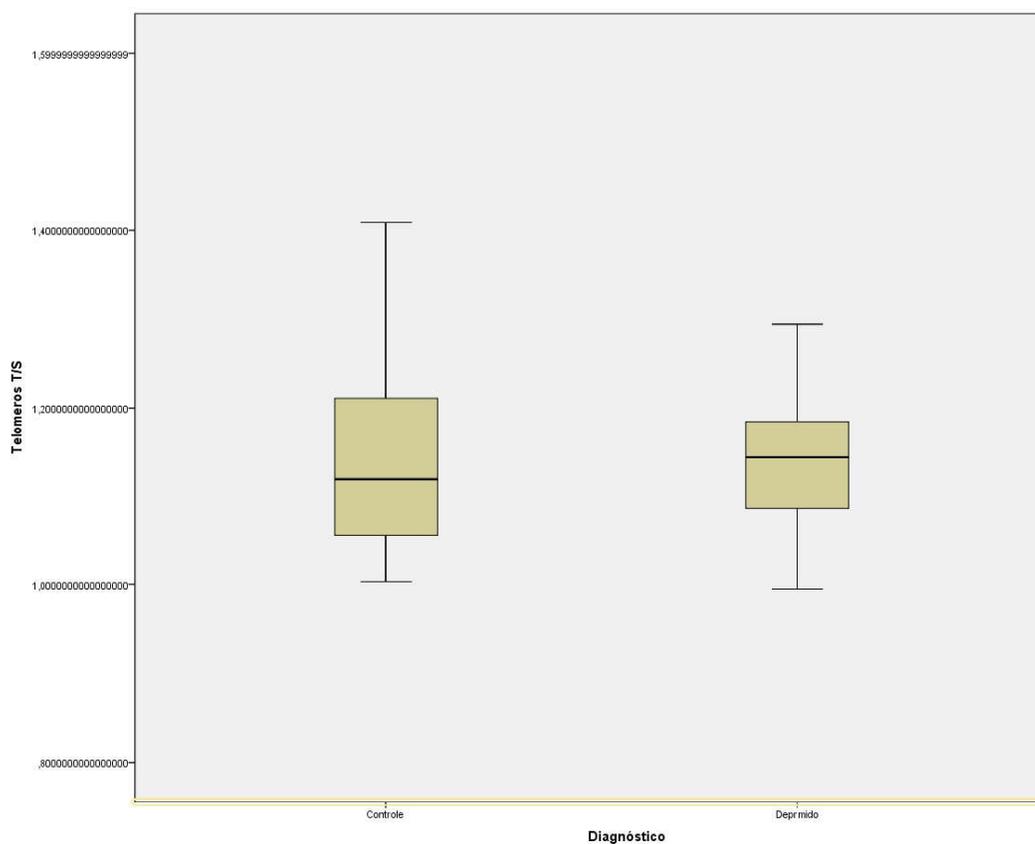


Figura 1: Comprimento médio do telômero de Controles e Pacientes com TDM.

Também foi realizada a comparação entre os grupos Controle, Depressão de Início Precoce e Depressão de Início Tardio, através do teste ANOVA independente de um fator, que encontrou significância estatística de 0,945, novamente descartando a diferença entre os grupos.

## 5. DISCUSSÃO

Em nossa amostra não encontramos associação entre TDM e encurtamento dos telômeros em idosos. À luz dos trabalhos anteriormente publicados tecemos algumas considerações do que pode ter ocorrido para chegarmos a tal achado.

Considerando que há mortalidade diferenciada entre os portadores de TDM, é possível que os pacientes da nossa amostra sejam os “melhores” pacientes, aqueles com quadros de menor gravidade, menor tempo de duração, que apresentaram menor número de episódios ao longo da vida, melhor resposta ao uso de antidepressivos, com menos (ou de menor gravidade) comorbidades clínicas. Talvez aqueles cujos telômeros sofreram os maiores danos morreram prematuramente ou estão com a saúde comprometida de tal forma que não conseguiram participar do estudo (Cuijpers, Vogelzangs et al. 2014).

Nossos pacientes também podem ser aqueles que tem melhores suportes familiar e social, uma vez que nossa amostra de conveniência, com aqueles que tiveram condições de se deslocar até o HC-UFMG. Muitos destes pacientes também foram admitidos no estudo já em uso de antidepressivos.

Pacientes com CCL não foram excluídos. Entretanto estudos avaliando a associação entre tamanho de telômeros e cognição ou apresentaram resultados discordantes ou foram inconclusivos (Sanders, Fitzpatrick et al. 2012).

Também é possível que os pacientes da amostra tenham uma telomerase mais ativa, seja fisiologicamente ou como resposta ao uso de um antidepressivo, que conseguiu restaurar a tamanho dos telômeros de uma maneira mais eficaz, compensando os danos sofridos ao longo de uma vida inteira.

Outra possibilidade é a de que a exposição a outras fontes de dano ao telômero ao longo da vida superaram os efeitos do TDM. O impacto de uma vida inteira de danos ao telômero pode ser tão significativo que uma única fonte

de dano na idade idosa não seja suficiente para fazer diferença. Assim, o encurtamento dos telômeros não seria um bom marcador para avaliações transversais, mas seria útil no seguimento de pacientes, talvez avaliando a resposta ao tratamento ou observando com qual eficiência a telomerase consegue reparar os danos causados durante um episódio depressivo.

Nossos controles também não são completamente hígidos, apresentando doenças cardiovasculares e metabólicas crônicas que certamente contribuíram para o encurtamento de seus telômeros.

Quanto ao tipo de ensaio usado para mensurar o tamanho do telômero é importante ressaltar que é um importante moderador da associação entre o tamanho do telômero e o TDM. Na meta-análise que conduziram, Schutte e Malouff encontraram que os estudos que usaram as técnicas “Southern blot” ou “FISH” encontraram maiores associações que aqueles que usaram o “qPCR”. Entretanto eles ponderam que tal efeito moderador seja resultado de outros fatores, como o tamanho da amostra, e notam que estudos com amostras menores fizeram uso do “Southern blot” ou do “FISH” com maior frequência. Amostras menores também demandam um tamanho de efeito maior para ter significância. (Schutte and Malouff 2015). Outro estudo concluiu que variações intra- e inter- laboratórios limitam o uso de “pools” de dados e inviabilizam o compartilhamento de valores de referência entre laboratórios (Martin-Ruiz, Baird et al. 2015).

Considerando todas as possibilidades descritas acima é necessário questionar se o comprimento do telômero é realmente um marcador de envelhecimento celular útil em idosos. Quais seriam os marcadores fidedignos nesta faixa etária? Será que o estudo das outras funções da telomerase (aumento da resistência ao estresse oxidativo, modulação de vias sinalizadoras nucleares e citoplasmáticas, redução da apoptose mitocondrial, proteção contra danos causados ao mtDNA, melhora da respiração mitocondrial, proteção contra excitotoxicidade neuronal, mediação do efeito neurotrófico do BDNF, modulação do padrão de expressão gênica visando a sobrevivência celular) não proveria melhores informações a respeito do envelhecimento celular (Fu, Lu et al. 2002, Smith, Coller et al. 2003, Kang, Choi et al. 2004, Choi,

Southworth et al. 2008, Saretzki 2009, Saretzki 2014)? Estudos investigando a atividade da telomerase, com qual eficiência ela consegue compensar a redução dos telômeros e, potencialmente, reduzir o envelhecimento celular. É possível que a atividade da telomerase varie entre indivíduos e ao longo da vida, o que pode ajudar a esclarecer as diferenças encontradas entre grupos de pacientes idosos e adultos mais jovens.

Finalmente, é necessário ressaltar a carência de estudos acerca da avaliação do comprimento de telômeros em idosos com TDM tanto na literatura em geral, e principalmente no contexto nacional. A heterogeneidade estudos existentes tornam difíceis possíveis comparações dos nossos achados com os dados disponíveis na literatura. É necessário que mais estudos sejam realizados a fim de estabelecer a relação de alguns biomarcadores com variáveis clínicas e prognósticas, e se estes estão associados com a saúde do cérebro. Pesquisas futuras também são necessárias para fornecer evidências relevantes para o melhor entendimento do TDM no idoso bem como para uma abordagem mais específica para esse público

## 6. CONCLUSÕES

O presente estudo avaliou a relação entre encurtamento de telômero e a depressão em idosas, tanto nos casos de início habitual quanto nos de início tardio e não encontrou associação. Entre as possíveis causas para tal ausência de associação consideramos a possibilidade de que os telômeros podem ser afetados de maneiras diferentes em jovens e idosos; que a atividade da telomerase nestes indivíduos foi capaz de atrasar o encurtamento dos telômeros; que a exposição a outras fontes de dano ao telômero ao longo da vida superaram os efeitos do TDM; que o impacto de uma vida inteira de danos ao telômero pode ser tão significativo que uma única fonte de dano na idade idosa não seja suficiente para fazer diferença; que aqueles que cujos telômeros sofreram os maiores danos morreram prematuramente ou estão com a saúde comprometida de tal forma que não conseguiram participar do estudo (mortalidade diferencial associada ao TDM).

Quando consideramos os resultados de outros estudos, tanto discordantes quanto concordantes, lembramos que os diversos estudos investigaram grupos bastante heterogêneos; que a idade em que o indivíduo começa a ser considerado idoso varia de acordo com o grau de desenvolvimento do país em que ele foi realizado; que o tipo de ensaio utilizado para mensurar o tamanho do telômero afeta o resultado; que a variabilidade inter-laboratórios destes ensaios pode gerar diferenças entre os estudos.

## REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association (2013. ). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition: DSM-5. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing.

Bersani, F. S., D. Lindqvist, S. H. Mellon, E. S. Epel, R. Yehuda, J. Flory, C. Henn-Hasse, L. M. Bierer, I. Makotkine, D. Abu-Amara, M. Coy, V. I. Reus, J. Lin, E. H. Blackburn, C. Marmar and O. M. Wolkowitz (2016). "Association of dimensional psychological health measures with telomere length in male war veterans." J Affect Disord **190**: 537-542.

Bhagwagar, Z., S. Hafizi and P. J. Cowen (2003). "Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression." Am J Psychiatry **160**(10): 1890-1891.

Bhagwagar, Z., S. Hafizi and P. J. Cowen (2005). "Increased salivary cortisol after waking in depression." Psychopharmacology (Berl) **182**(1): 54-57.

Bhardwaj, R. D., M. A. Curtis, K. L. Spalding, B. A. Buchholz, D. Fink, T. Bjork-Eriksson, C. Nordborg, F. H. Gage, H. Druid, P. S. Eriksson and J. Frisen (2006). "Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(33): 12564-12568.

Blackburn, E. H. (1991). "Structure and function of telomeres." Nature **350**(6319): 569-573.

Boccardi, V., L. Pelini, S. Ercolani, C. Ruggiero and P. Mecocci (2015). "From cellular senescence to Alzheimer's disease: The role of telomere shortening." Ageing Res Rev **22**: 1-8.

Capuron, L., J. F. Gummnick, D. L. Musselman, D. H. Lawson, A. Reemsnyder, C. B. Nemeroff and A. H. Miller (2002). "Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions." Neuropsychopharmacology **26**(5): 643-652.

Cawthon, R. M. (2002). "Telomere measurement by quantitative PCR." Nucleic Acids Res **30**(10): e47.

Choi, J., L. K. Southworth, K. Y. Sarin, A. S. Venteicher, W. Ma, W. Chang, P. Cheung, S. Jun, M. K. Artandi, N. Shah, S. K. Kim and S. E. Artandi (2008). "TERT promotes epithelial proliferation through transcriptional control of a Myc- and Wnt-related developmental program." PLoS Genet **4**(1): e10.

Coelho, C. L. S., J. A. S. Crippa, J. L. F. Santos, I. Pinsky, M. Zaleski, R. Caetano and R. Laranjeira (2013). "Higher prevalence of major depressive

- symptoms in Brazilians aged 14 and older." Revista Brasileira de Psiquiatria **35**(2): 142-149.
- Cowen, P. J. (2010). "Not fade away: the HPA axis and depression." Psychol Med **40**(1): 1-4.
- Cuijpers, P., N. Vogelzangs, J. Twisk, A. Kleiboer, J. Li and B. W. Penninx (2014). "Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses." Am J Psychiatry **171**(4): 453-462.
- Dombrovski, A. Y., B. H. Mulsant, P. R. Houck, S. Mazumdar, E. J. Lenze, C. Andreescu, J. M. Cyranowski and C. F. Reynolds, 3rd (2007). "Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression." J Affect Disord **103**(1-3): 77-82.
- Dowlati, Y., N. Herrmann, W. Swardfager, H. Liu, L. Sham, E. K. Reim and K. L. Lanctot (2010). "A meta-analysis of cytokines in major depression." Biol Psychiatry **67**(5): 446-457.
- Edwards, A. C., S. H. Aggen, N. Cai, T. B. Bigdeli, R. E. Peterson, A. R. Docherty, B. T. Webb, S. A. Bacanu, J. Flint and K. S. Kendler (2016). "Chronicity of Depression and Molecular Markers in a Large Sample of Han Chinese Women." Depress Anxiety.
- Fu, W., C. Lu and M. P. Mattson (2002). "Telomerase mediates the cell survival-promoting actions of brain-derived neurotrophic factor and secreted amyloid precursor protein in developing hippocampal neurons." J Neurosci **22**(24): 10710-10719.
- Ganguli, M., H. H. Dodge and B. H. Mulsant (2002). "Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression." Arch Gen Psychiatry **59**(11): 1046-1052.
- Gotlib, I. H., J. LeMoult, N. L. Colich, L. C. Foland-Ross, J. Hallmayer, J. Joormann, J. Lin and O. M. Wolkowitz (2015). "Telomere length and cortisol reactivity in children of depressed mothers." Mol Psychiatry **20**(5): 615-620.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." J Neurol Neurosurg Psychiatry **23**: 56-62.
- Hartmann, N., M. Boehner, F. Groenen and R. Kalb (2010). "Telomere length of patients with major depression is shortened but independent from therapy and severity of the disease." Depress Anxiety **27**(12): 1111-1116.
- Hoehn, P. W., P. de Jonge, B. Y. Na, R. Farzaneh-Far, E. Epel, J. Lin, E. Blackburn and M. A. Whooley (2011). "Depression and leukocyte telomere

length in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study." Psychosom Med **73**(7): 541-547.

Hoen, P. W., J. G. Rosmalen, R. A. Schoevers, J. Huzen, P. van der Harst and P. de Jonge (2013). "Association between anxiety but not depressive disorders and leukocyte telomere length after 2 years of follow-up in a population-based sample." Psychol Med **43**(4): 689-697.

Howren, M. B., D. M. Lamkin and J. Suls (2009). "Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis." Psychosom Med **71**(2): 171-186.

Kang, H. J., Y. S. Choi, S. B. Hong, K. W. Kim, R. S. Woo, S. J. Won, E. J. Kim, H. K. Jeon, S. Y. Jo, T. K. Kim, R. Bachoo, I. J. Reynolds, B. J. Gwag and H. W. Lee (2004). "Ectopic expression of the catalytic subunit of telomerase protects against brain injury resulting from ischemia and NMDA-induced neurotoxicity." J Neurosci **24**(6): 1280-1287.

Lahiri, D. K. and B. Schnabel (1993). "DNA isolation by a rapid method from human blood samples: effects of MgCl<sub>2</sub>, EDTA, storage time, and temperature on DNA yield and quality." Biochem Genet **31**(7-8): 321-328.

Lenze, E. J., R. Schulz, L. M. Martire, B. Zdaniuk, T. Glass, W. J. Kop, S. A. Jackson and C. F. Reynolds, 3rd (2005). "The course of functional decline in older people with persistently elevated depressive symptoms: longitudinal findings from the Cardiovascular Health Study." J Am Geriatr Soc **53**(4): 569-575.

Lindqvist, D., E. S. Epel, S. H. Mellon, B. W. Penninx, D. Revesz, J. E. Verhoeven, V. I. Reus, J. Lin, L. Mahan, C. M. Hough, R. Rosser, F. S. Bersani, E. H. Blackburn and O. M. Wolkowitz (2015). "Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging." Neurosci Biobehav Rev **55**: 333-364.

Martin-Ruiz, C. M., D. Baird, L. Roger, P. Boukamp, D. Krunic, R. Cawthon, M. M. Dokter, P. van der Harst, S. Bekaert, T. de Meyer, G. Roos, U. Svenson, V. Codd, N. J. Samani, L. McGlynn, P. G. Shiels, K. A. Pooley, A. M. Dunning, R. Cooper, A. Wong, A. Kingston and T. von Zglinicki (2015). "Reproducibility of telomere length assessment: an international collaborative study." Int J Epidemiol **44**(5): 1673-1683.

Mathers, C. D. and D. Loncar (2006). "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030." PLoS Med **3**(11): e442.

McKinney, B. C., H. Oh and E. Sibille (2012). "Age-by-disease biological interactions: implications for late-life depression." Front Genet **3**: 237.

- Munhoz, T. N., B. P. Nunes, F. C. Wehrmeister, I. S. Santos and A. Matijasevich (2016). "A nationwide population-based study of depression in Brazil." J Affect Disord **192**: 226-233.
- Needham, B. L., B. Mezuk, N. Bareis, J. Lin, E. H. Blackburn and E. S. Epel (2015). "Depression, anxiety and telomere length in young adults: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey." Mol Psychiatry **20**(4): 520-528.
- Pariante, C. M. and A. H. Miller (2001). "Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment." Biol Psychiatry **49**(5): 391-404.
- Penninx, B. W., Y. Milaneschi, F. Lamers and N. Vogelzangs (2013). "Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile." BMC Med **11**: 129.
- Phillips, A. C., T. Robertson, D. Carroll, G. Der, P. G. Shiels, L. McGlynn and M. Benzeval (2013). "Do symptoms of depression predict telomere length? Evidence from the west of Scotland twenty-07 study." Psychosom Med **75**(3): 288-296.
- Rius-Ottenheim, N., J. M. Houben, D. Kromhout, A. Kafatos, R. C. van der Mast, F. G. Zitman, J. M. Geleijnse, G. J. Hageman and E. J. Giltay (2012). "Telomere length and mental well-being in elderly men from the Netherlands and Greece." Behav Genet **42**(2): 278-286.
- Sanders, J. L., A. L. Fitzpatrick, R. M. Boudreau, A. M. Arnold, A. Aviv, M. Kimura, L. F. Fried, T. B. Harris and A. B. Newman (2012). "Leukocyte telomere length is associated with noninvasively measured age-related disease: The Cardiovascular Health Study." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **67**(4): 409-416.
- Santarelli, L., M. Saxe, C. Gross, A. Surget, F. Battaglia, S. Dulawa, N. Weisstaub, J. Lee, R. Duman, O. Arancio, C. Belzung and R. Hen (2003). "Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants." Science **301**(5634): 805-809.
- Saretzki, G. (2009). "Telomerase, mitochondria and oxidative stress." Exp Gerontol **44**(8): 485-492.
- Saretzki, G. (2014). "Extra-telomeric functions of human telomerase: cancer, mitochondria and oxidative stress." Curr Pharm Des **20**(41): 6386-6403.
- Schaakxs, R., J. E. Verhoeven, R. C. Oude Voshaar, H. C. Comijs and B. W. Penninx (2015). "Leukocyte telomere length and late-life depression." Am J Geriatr Psychiatry **23**(4): 423-432.

Schutte, N. S. and J. M. Malouff (2015). "The association between depression and leukocyte telomere length: a meta-analysis." Depress Anxiety **32**(4): 229-238.

Shaffer, J. A., E. Epel, M. S. Kang, S. Ye, J. E. Schwartz, K. W. Davidson, S. Kirkland, L. S. Honig and D. Shimbo (2012). "Depressive symptoms are not associated with leukocyte telomere length: findings from the Nova Scotia Health Survey (NSHS95), a population-based study." PLoS One **7**(10): e48318.

Simon, N. M., J. W. Smoller, K. L. McNamara, R. S. Maser, A. K. Zalta, M. H. Pollack, A. A. Nierenberg, M. Fava and K. K. Wong (2006). "Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging." Biol Psychiatry **60**(5): 432-435.

Smith, L. L., H. A. Collier and J. M. Roberts (2003). "Telomerase modulates expression of growth-controlling genes and enhances cell proliferation." Nat Cell Biol **5**(5): 474-479.

Unutzer, J. (2007). "Clinical practice. Late-life depression." N Engl J Med **357**(22): 2269-2276.

Van Orden, K. and Y. Conwell (2011). "Suicides in late life." Curr Psychiatry Rep **13**(3): 234-241.

Verhoeven, J. E., D. Revesz, E. S. Epel, J. Lin, O. M. Wolkowitz and B. W. Penninx (2014). "Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study." Mol Psychiatry **19**(8): 895-901.

Verhoeven, J. E., D. Revesz, O. M. Wolkowitz and B. W. Penninx (2014). "Cellular aging in depression: Permanent imprint or reversible process?: An overview of the current evidence, mechanistic pathways, and targets for interventions." Bioessays **36**(10): 968-978.

Whisman, M. A. and E. D. Richardson (2017). "Depressive Symptoms and Salivary Telomere Length in a Probability Sample of Middle-Aged and Older Adults." Psychosom Med **79**(2): 234-242.

Wikgren, M., M. Maripuu, T. Karlsson, K. Nordfjall, J. Bergdahl, J. Hultdin, J. Del-Favero, G. Roos, L. G. Nilsson, R. Adolfsson and K. F. Norrback (2012). "Short telomeres in depression and the general population are associated with a hypocortisolemic state." Biol Psychiatry **71**(4): 294-300.

Wolkowitz, O. M., S. H. Mellon, E. S. Epel, J. Lin, F. S. Dhabhar, Y. Su, V. I. Reus, R. Rosser, H. M. Burke, E. Kupferman, M. Compagnone, J. C. Nelson and E. H. Blackburn (2011). "Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress--preliminary findings." PLoS One **6**(3): e17837.

Wolkowitz, O. M., S. H. Mellon, E. S. Epel, J. Lin, V. I. Reus, R. Rosser, H. Burke, M. Compagnone, J. C. Nelson, F. S. Dhabhar and E. H. Blackburn (2012). "Resting leukocyte telomerase activity is elevated in major depression and predicts treatment response." Mol Psychiatry **17**(2): 164-172.

Zhou, Q. G., Y. Hu, D. L. Wu, L. J. Zhu, C. Chen, X. Jin, C. X. Luo, H. Y. Wu, J. Zhang and D. Y. Zhu (2011). "Hippocampal telomerase is involved in the modulation of depressive behaviors." J Neurosci **31**(34): 12258-12269.

Zisook, S. and N. S. Downs (1998). "Diagnosis and treatment of depression in late life." J Clin Psychiatry **59 Suppl 4**: 80-91.