

CARLOS MANUEL TRECENTI CRISTÓVÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE FÍSICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS E
ANTI-INFLAMATÓRIOS EM PESSOAS COM SINTOMAS DEPRESSIVOS.**

**UBERABA
2024**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRÂNGULO MINEIRO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

CARLOS MANUEL TRECENTI CRISTÓVÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE FÍSICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS E
ANTI-INFLAMATÓRIOS EM PESSOAS COM SINTOMAS DEPRESSIVOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Educação Física, área de concentração Educação Física, Esporte e Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

Orientador: Dr. Donizete C. X. de Oliveira

UBERABA
2024

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

C951a Cristovão, Carlos Manuel Trecenti
Associação entre atividade física e marcadores inflamatórios e
anti-inflamatórios em pessoas com sintomas depressivos / Carlos
Manuel Trecenti Cristovão. -- 2024.
72 f. : il., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) -- Universidade
Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2024
Orientador: Prof. Dr. Donizete Cicero Xavier de Oliveira
Coorientador: Prof. Dr. Gustavo Ribeiro da Mota

1. Depressão. 2. Exercício físico. 3. Inflamação. 4. Proteína
C-Reativa. I. Oliveira, Donizete Cicero Xavier de. II. Universidade
Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.89-008.454

CARLOS MANUEL TRECENTI CRISTÓVÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE FÍSICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS E
ANTI-INFLAMATÓRIOS EM PESSOAS COM SINTOMAS DEPRESSIVOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Educação Física, área de concentração Educação Física, Esporte e Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

Aprovada em Uberaba, 23 de agosto de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Donizete Cicero Xavier de Oliveira
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. Gustavo Ribeiro da Mota
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza
Universidade do Estado de Minas Gerais

AGRADECIMENTO

Dedico a todos os pacientes que tratei com antidepressivos e psicoterapia e não responderam aos tratamentos. Procurei estudando este tema de mestrado para buscar tratamento alternativo para aliviar o sofrimento dos meus pacientes.

Agradeço a todos os professores e orientadores dessa pós-graduação por ter dado a oportunidade para se aprofundar em conhecimento necessário para entender toda a problemática envolvida entre a atividade física e depressão.

Agradeço também ao colega de mestrado Leandro Alonso do Espírito Santo e aos professores André de Oliveira Werneck e Helio Mamoru Yoshida, cujas contribuições foram importantes para realização dessas pesquisas, e espero continuarmos juntos para futuros trabalhos.

RESUMO

Introdução: A depressão é altamente prevalente na sociedade atual, podendo afetar 17% da população. É condição incapacitante que causa inúmeros prejuízos em diversos setores da sociedade, incluindo a saúde e economia. Estudos têm observado uma relação direta entre a prevalência de depressão e o baixo nível de atividade física. Pessoas depressivas tendem a reduzir o nível de atividade física, e indivíduos fisicamente inativos ou sedentários têm maior probabilidade de apresentar episódios de depressão. Por outro lado, a literatura sugere que a prática de exercícios físicos pode ser uma opção eficaz para o tratamento e a redução da depressão na população em geral. Além disso, o aumento do nível de atividade física pode estar associado à redução do estado de inflamação basal e, conseqüentemente, à diminuição dos quadros de depressão. Portanto, esta dissertação está estruturada em dois artigos: uma revisão sistemática de escopo e um estudo transversal. **Objetivo:** Assim, os objetivos são: 1) Realizar uma revisão de escopo para avaliar o efeito do nível de atividade física na população adulta sobre marcadores inflamatórios e anti-inflamatórios em pessoas depressivas e 2) Avaliação a associação entre o nível de atividade física e nível sanguíneo de Proteína C reativa (PCR) em adultos com sintomas depressivos. **Métodos:** No estudo 1, foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed/Medline, Web of Science e EMBASE, usando uma estratégia de busca detalhada composta pelos temas: Atividade física, marcadores inflamatórios e anti-inflamatórios e de depressão, foram encontrados e apresentados nove estudos. No estudo 2, foi feita uma análise da base de dados populacional NHANES, analisando o nível de atividade física total e seus domínios, com o nível sanguíneo de PCR, sendo observado uma associação tanto na análise bruta, quanto na análise ajustada, do nível de atividade física de lazer, com menor concentração de PCR em pessoas com sintomas depressivos. **Conclusão:** No artigo 1 é forte a correlação em depressivos ativos serem menos inflamados e depressivos sedentários serem mais inflamados. No Artigo 2 a atividade física de lazer é a que mais abaixa o PCR marcador inflamatório em depressivos

Palavras-chave: Depressão, Inflamação de Baixo Grau, Atividade Física, Exercícios físicos, Marcadores Inflamatórios, Marcadores Anti-inflamatórios.

ABSTRACT

Introduction: Depression is highly prevalent in today's society, affecting 17% of the population. It is a disabling condition that causes countless losses in various sectors of society, including health and the economy. Studies have observed a direct relationship between the prevalence of depression and low levels of physical activity. Depressed people tend to reduce their level of physical activity, and physically inactive or sedentary individuals are more likely to experience episodes of depression. On the other hand, the literature suggests that physical exercise can be an effective option for treating and reducing depression in the general population. Furthermore, increasing the level of physical activity may be associated with a reduction in the baseline inflammation state and, consequently, a reduction in depression. Therefore, this dissertation is structured into two articles: a systematic scoping review and a cross-sectional study. **Objective:** Thus, the objectives are: 1) Carry out a scoping review to evaluate the effect of the level of physical activity in the adult population on inflammatory and anti-inflammatory markers in depressed people and 2) Evaluate the association between the level of physical activity and blood level of C-reactive protein (CRP) in adults with depressive symptoms. **Methods:** In study 1, searches were carried out in the PubMed/Medline, Web of Science and EMBASE databases, using a detailed search strategy composed of the themes: Physical activity, inflammatory and anti-inflammatory markers and depression, were found and presented nine studies. In study 2, an analysis of the NHANES population database was carried out, analyzing the level of total physical activity and its domains, with the blood level of CRP, with an association being observed both in the crude analysis and in the adjusted analysis, of the level of leisure-time physical activity, with lower CRP concentration in people with depressive symptoms. **Conclusion:** In article 1, there is a strong correlation between active depressives being less inflamed and sedentary depressives being more inflamed. In Article 2, leisure-time physical activity is the one that most lowers the inflammatory marker PCR in depressive patients

Keywords: Depression, Low-Grade Inflammation, Physical Activity, Physical Exercise, Inflammatory Markers, Anti-inflammatory Markers.

LISTA DE SIGLAS

BDNF	-- Brain-Derived Neurotrophic Factor
CESD-R	--Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised
CID-10	-- International Classification of Diseases and Health Related Problems
DSM	-- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GRADE	-- Grading of Recommendations Assessment, Development Evaluation
HAM-D	--Hamilton Rating Scale for Depression
IFN-g	--Interferon-gamma
IL-4	--Interleukin 4
IL-5	--Interleukin 5
IL-6	--Interleukin 6
IL-9	--Interleukin 9
IL-10	--Interleukin 10
IL ra	--Interleukin ra
MADRS	--Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
PCR	--Protein Chain Reaction
PECO	--Patient, Exposure, Comparison and Outcome.
PRISMA-ScR	--Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Review
PROSPERO	--International Prospective Register of Systematic Reviews
RDC	--Research Data Center
TNF-alfa	--Tumor Necrosis factor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E PROCESSO INFLAMATÓRIO.	16
ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO FÍSICO, COMO FATOR ANTI-INFLAMATÓRIO.....	18
A ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO FÍSICO, COMO FATOR NEUROTRÓFICO.	21
3 OBJETIVOS	24
OBJETIVO GERAL	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
HIPÓTESES DE ESTUDO	24
4 REVISÃO DE ESCOPO.	25
FONTES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.	25
PROTOCOLO E REGISTRO	25
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	26
COLETA DE DADOS E ITENS AVALIADOS.	28
5 RESULTADOS.....	29
6 DISCUSSÃO.....	33
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.	36
REFERÊNCIAS.....	37
ANEXO. 60	

1 INTRODUÇÃO

A Depressão é uma doença comum com uma prevalência de 17% da população durante a vida de uma pessoa. Baseado em dados da Organização Mundial da Saúde, a depressão é a segunda maior causa de problemas de Saúde Pública no mundo em termos de anos de vida perdidos com incapacidade (Krogh et al., 2015). Na Classificação Internacional de Doenças 10 (CID-10), a depressão encontra-se classificada nos itens F-32-F33 nos quais os pacientes apresentam rebaixamento do humor, redução da energia e diminuição da atividade. Depressão não só afeta a saúde, como diminui sua produtividade no trabalho, resultando em perdas econômicas para o indivíduo, empregadores e toda economia (Zomer et al., 2021).

Pessoas que sofrem de depressão experimentam sintomas de tristeza profunda, falta de confiança, visões negativas sobre si mesmo e, em longo prazo, perda de interesse em atividades diárias, distúrbios de sono e apetite, acompanhados de dores de cabeça e fadiga, sendo que, quanto mais graves e quanto mais resistentes os pacientes aos tratamentos habituais, mais se observa complicações médicas (Cunha; Bastos; Duca, 2012).

A Psiconeuroimunologia, levanta a hipótese de uma causa imunológica inflamatória como modelo fisiopatológico da Depressão Maior (Beurel; Toups; Nemeroff, 2020; Reiche; Nunes; Morimoto, 2004). Atualmente há evidências da natureza imuno-inflamatória e na Imunopsiquiatria busca-se novas terapias e alternativas para tratamento de transtornos mentais e suas complicações clínico-médicas, tais como Doenças Crônicas Degenerativas não Infeciosas, tendo sido interesse de muitos centros de pesquisa em todo o mundo (Lima, 2021; Teixeira, 2021).

Ainda segundo Lima (2021) e Teixeira (2021), as pessoas com Depressão teriam previamente uma inflamação de baixo grau, um estado de inflamação basal que levaria aos sintomas de Depressão, assim como as complicações médicas que advém da depressão. Pacientes que não apresentam inflamação, tem melhores prognósticos, quando submetidos as terapias convencionais, antidepressivos e psicoterapias, de modo que, quanto maior a inflamação mínima basal, menores são as respostas aos tratamentos convencionais, e maior o número de complicações

médicas inflamatórias e ocorrência de doenças degenerativas crônicas. (Lima, 2021; Teixeira, 2021).

Várias estratégias têm sido utilizadas na prevenção e tratamento de depressão, entre elas, utilização de medicamentos anti-inflamatórios (Allison; Sharma; Timmons, 2019) e até mesmo a prescrição de atividades físicas e exercícios físicos, tendo em vista a capacidade anti-inflamatória atribuída ao exercício regular e ao aumento dos níveis de atividade física (Gleeson *et al.*, 2011).

Em função disso, vem se propondo a atividade física como um tratamento para Depressão. Estudos tem demonstrado que a Atividade Física leva a diminuição da depressão em pessoas ativas e que as pessoas mais sedentárias e menos ativas apresentam mais sintomas depressivos até quadros clínicos completos de Depressão (Beni *Et Al.*, 2021). Uma Revisão Sistemática recente mostra que não é necessária muita atividade, mas um pouco de exercício feito de maneira moderada, já sendo capaz de promover efeitos benéficos, diminuindo sintomas de depressão. Pequenas doses de atividade física, sugerem muitos benefícios, por exemplo, um volume de atividade física equivalente a 2,5 horas de caminhada rápida por semana, está associada a 25% menos risco de depressão (Pearce *et al.*, 2022).

Segundo Beurel, Toups e Nemerof (2020), há uma relação bidirecional entre Depressão e Inflamação. Doenças inflamatórias aumentam o risco de ter depressão e estar deprimido está associado a um aumento de inflamação. Assim como, o aumento do sedentarismo pode estar associado a um aumento do estado inflamatório basal em um número grande de indivíduos na população, aumentando a prevalência de depressão (Beurel; Toups; Nemeroff, 2020).

Nos últimos anos, vem se descobrindo a participação de alguns hormônios e citocinas em processos inflamatórios, anti-inflamatórios e de fatores neurotróficos (Peptídeos que atuam, na sobrevivência, manutenção e desenvolvimento de células do sistema nervoso), que podem melhorar a saúde geral e mental das pessoas. Estes hormônios e citocinas, também são associadas e podem ser moduladas pelo aumento da prática de atividade física e de exercício físico (Burini *et al.*, 2020).

Pedersen *et al.*, (2003) estudou a interface entre a função muscular e função cognitiva, mostrando que durante a atividade física, há a liberação da citocina, IL-6, uma interleucina que teria o papel de diminuir não só a inflamação produzida pelas micro lesões nas fibras musculares e tendões durante a atividade física, mas também reduzir o estado de inflamação basal dos indivíduos, como resposta crônica ao

aumento do nível de atividade física ou prática regular de exercício físico (Pedersen *et al.*, 2003).

As afirmações supracitadas vêm ao encontro do pressuposto teórico de que pessoas ativas que fazem exercícios físicos, ou que atendem as recomendações mínimas de atividade física, frequentemente tem menos sintomas depressivos e episódios de Depressão, e que pessoas insuficientemente ativas ou sedentárias, apresentam maiores níveis inflamatórios e teriam mais episódios de Depressão. A atividade física e os exercícios físicos, poderiam diminuir a Inflamação sistêmica de baixo grau, que estaria elevada em pessoas deprimidas, protegendo assim dos sintomas depressivos e complicações médicas como Doenças Crônicas Degenerativas não Infecciosas e comorbidades que são comuns as pessoas deprimidas graves (Mathur; Pedersen, 2009).

Neste contexto, seria interessante analisar a literatura atual, verificando a relação entre depressão e nível de atividade física, de modo a observar nos estudos, Além de analisar desfechos no estado de inflamação de pessoas com depressão que atendem as recomendações mínimas de atividade física e também de pessoas com depressão, que não atendem a estas recomendações ou que apresentam elevado comportamento sedentário ou são consideradas sedentárias.

2 REVISÃO DA LITERATURA

RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E PROCESSO INFLAMATÓRIO.

A depressão configura-se como um estado alterado de humor envolvendo um humor triste, perda da capacidade de sentir prazer e ainda, alterações cognitivas, motoras e somáticas sendo que tais fatores interferem no funcionamento do indivíduo. A prevalência anual de depressão na população geral varia de 3% a 11%, ocorrendo mais mulheres que homens. A depressão é motivo de 10% das consultas em atenção primária e representa a segunda causa de incapacidade do mundo (Parcias *et al.*, 2011). A Depressão pode aparecer em várias gradações que vai de Depressão Menor, Distímia até Depressão Maior. Depressão Menor apresenta 2 a 4 sintomas por duas semanas ou mais. Incluindo estado deprimido ou anedônia. Distímia apresenta 3 a 4 sintomas, incluindo estado deprimido e anedonia, que se torna duradoura e crônica; e a Depressão Maior se apresenta 5 ou mais sintomas por duas semanas ou mais, incluindo estado deprimido e anedônia. (Jurema e Spanemberg, 2004).

Esses tipos de Depressão podem ser rastreados numa determinada população por entrevistas estruturadas e que podem ser feitas por autoavaliação ou aplicadas por entrevistadores. Uma das ferramentas de avaliação mais utilizadas para avaliação do estado de depressão é PHQ-9, Patient Health Questionnaire 9, já validada e com muita confiabilidade é composta em 9 questões. Estas foram baseadas nos 9 critérios para diagnosticar depressão do DSM V, sintomas e comportamentos alterados neste transtorno nas últimas 2 semanas, e cada questão pode ser respondida com as notas de 0 a 3, estas correspondem: 0=nenhuma vez, 1= vários dias, 2=mais da metade dos dias, 3=quase todos os dias. Este questionário de poucas questões pode avaliar a gravidade da depressão, que vai de 0 até 27, sendo: 0-4, mínima, 5-9 leve, 10-14 moderada, 15-19, moderadamente severa, e de 20-27, severa (Kroenke *et al.*, 2001, Souza, 2021).

O estudo de Köhler *et al.*, (2017), observou uma correlação entre Depressão e Inflamação, sendo fisiopatologia imuno-inflamatória possível para transtornos de humor. Por exemplo, uma metanálise avaliando 82 artigos clínicos (totalizando 3.212 indivíduos com Depressão Maior e 2.798 controles) evidenciou que os indivíduos com

Depressão Maior têm níveis periféricos aumentados de vários marcadores inflamatórios, incluindo IL-6 e TNF-alfa. Outra metanálise, após analisar 37 estudos, totalizando 13.541 pacientes com Depressão Maior e 155.728 controles, mostrou a prevalência de inflamação de baixo grau (Proteína C Reativa, PCR>3mg) encontrado em 27% de indivíduos com Depressão Maior e que 58% desses possuíam Proteína C Reativa PCR>1mg, demonstrando uma inflamação de baixo grau em mais de metade dos indivíduos com Depressão Maior (Osimo *et al.*, 2019). A Proteína C Reativa é uma proteína produzida pelo fígado, cujos níveis aumentam de valor quando há alguma inflamação no corpo. PCR de 0 a 1 mg/dl seria normal. Valores acima de 10 a 40 mg/dl são comuns nas fases iniciais inflamatórias de várias doenças. Valores de PCR acima 40 mg/dl geralmente infecção bacteriana e PCR acima de 200 mg/dl indicam septicemia, uma situação grave que coloca em risco a vida da pessoa (AGUIAR *et al.*, 2013).

Os valores encontrados entre de PCR >1mg/dl e < 10mg/dl são altamente prevalentes em depressivos, levando a uma hipótese de que essa elevação de uma inflamação de baixo grau elevada atingiria as sinapses dos neurônios do cérebro, reduzindo neurotransmissores e produziram os sintomas de depressão (Osimo *et al.*, 2019). A patogênese da depressão não está totalmente compreendida, mas estudos sugerem que a inflamação sistêmica de baixo grau contribui para o desenvolvimento de depressão. Wium-Andersen *et al.*, (2013) em estudo populacional em foi dosada a concentração de PCR, avaliou se os níveis de PCR, se correlacionavam com sofrimento psicológico e depressão fazendo análises transversais e prospectivas em 73131 indivíduos, na cidade de Copenhague na Holanda. A população do estudo foi dividida em 4 grupos escalonados por níveis de PCR: menor que 1, entre 1 e 3, entre 3 e 10, e maior que 10. O estudo observou que a medida que se aumenta a PCR, nos grupos, aumenta o sofrimento psicológico e o número de pessoas que relatavam o uso de antidepressivos, assim como o aumento de hospitalizações por depressão. Em análises prospectivas, o aumento de níveis de PCR, está associado a um aumento de risco de hospitalizações, logo, níveis elevados de PCR estão associados ao aumento de risco de sofrimento psicológico e depressão na população em geral (Wim-Andersen, *et al.*, 2013, Cepeda *et al.*, 2016).

Ao longo da Evolução, os homens primitivos desenvolveram sistemas imunológicos inflamatórios para patógenos, pois precisavam de muita atividade física para sobreviver, e tinham muitos ferimentos produzidos por predadores e rivais, o que

tornou estes sistemas muito eficientes. Estas situações levavam os homens primitivos a desenvolver sistemas imunológicos inflamatórios mais maduros sendo menos reativos. Na sociedade atual, melhores condições sanitárias diminuíram contatos com patógenos e os avanços tecnológicos tornaram as pessoas mais sedentárias, fazendo menos esforços físicos. Vivendo num mundo mais civilizado, temos menos confrontos com predadores e rivais que levavam a ferimentos. Este contexto, na sociedade atual, leva o nosso sistema imunológico inflamatório a se tornar menos maduro, mais reativo a inflamação e assim torna as pessoas mais sensíveis a estressores psicossociais, sendo este quadro associado a elevação da inflamação de baixo grau e possivelmente tornando os indivíduos mais depressivos (Miller e Raison, 2016).

Fatores humorais pro-inflamatórios presentes nestes estados de inflamação de baixo grau em pessoas depressivas, atingem neurônios do cérebro e células gliais, que dão sustentação aos neurônios, levando a neuroinflamação no tecido nervoso (Miller e Raison, 2016). Essa neuroinflamação atinge as sinapses e reações químicas que ali produzem neurotransmissores, de modo que essa neuroinflamação leva a diminuição de Dopamina, Adrenalina em partes do cérebro como os núcleos da base, córtex pré-frontal medial e área tegumentar ventral que leva anedonia, perda de prazer, e falta de motivação. Por outro lado, também se observa a diminuição de glutamato que é inibidor de Adrenalina, fazendo assim, com que esse neurotransmissor aumente na Amígdala e Insula, condição que leva o indivíduo a um estado de hiper alerta, ansiedade e irritação. Então este estado de inflamação basal elevado, pode atingir o sistema nervoso e produzir os principais sintomas de Depressão, anedonia, perda de prazer, falta de motivação de um lado e hiper alerta, ansiedade, irritabilidade por outro lado (Miller e Raison, 2016).

Neste contexto, a Inatividade Física é considerada um dos principais sintomas apresentados por pessoas com Depressão Maior, desta forma, pode estar associada ao estado inflamatório basal nestes pacientes, sendo assim, esta associação e as causas, precisam ser melhor investigadas.

ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO FÍSICO, COMO FATOR ANTI-INFLAMATÓRIO.

Sabe-se que a Atividade Física é anti-inflamatória e o sedentarismo leva os indivíduos sedentários a tornar-se inflamados (Burini *et al.*, 2020). O estado

inflamatório leva a depressão, logo atividade física, se contrapondo ao sedentarismo poderia mudar marcadores inflamatórios e anti-inflamatórios melhorando sintomas de Depressão (Almeida *et al.*, 2021). Investir mais em prevenção e tratamento de Depressão deveria ser uma prioridade, frente a perda de produtividade e seus danos a economia devido a inatividade provocada pelo quadro de sintomas dessa doença. Investir em atividade física e exercícios físicos, deveria ser prioridade em políticas de Saúde Mental na Saúde Pública (Zomer *et al.*, 2021).

O estudo de Schuch *et al.* (2016) apresenta que é inequívoca a relação entre atividade física e depressão, que a primeira melhora a segunda. Os autores enumeram na revisão sistemática, cinco fatores que poderiam explicar esta relação, que podem ser os seguintes: endócrinos, neurotrófico, inflamatórios, estresse oxidativo e espessura e atividade cortical. Grunberg *et al.*, (2022), na sua proposta de revisão, elege o fator inflamatório para ser investigado. Seria o estado inflamatório basal aumentado em depressivos, que os tornam mais resistentes aos tratamentos medicamentosos, modificáveis por exercícios físicos? Com base nestes autores (Schuch *et al.*, 2016; Grunberg *et al.*, 2022), ainda é necessário maior investigação dos mecanismos pelos quais a atividade física pode mudar esse cenário de aumento da Inflamação basal, promovido pelo baixo nível de atividade física ou sedentarismo.

O sistema muscular, que corresponde a aproximadamente 40% do nosso corpo, responsável pelos movimentos e respiração, e tem um papel endócrino regulatório do metabolismo de glicose e gorduras (Barbalho *et al.*, 2020a). Assim, músculos exercitados, podem influenciar outros tecidos e órgãos em função da atividade física. Os músculos quando ativados, liberam fatores hormonais no sistema cardiovascular que atingem outros tecidos e órgãos, fígado, pâncreas, e até mesmo o cérebro. Isto demonstra que a Atividade Física pode alterar o funcionamento metabólico de todo o organismo (Barbalho *et al.*, 2020a, 2020b).

Um maior nível de atividade física, pode estar associado a uma alteração nas concentrações basais de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, indicando que os músculos podem ser considerados órgãos endócrinos e contribuir no controle do estado de inflamação basal, por exemplo, promovendo aumento das concentrações sanguíneas de IL-6, que é uma citocina anti-inflamatória, quando produzida pela musculatura, proveniente da prática regular de exercício físico (Pedersen, 2003).

Citocinas anti-inflamatórias, a exemplo da IL-6 tem um efeito auto autócrino no próprio músculo, e um efeito parácrino nos macrófagos, levando a diminuição da

inflamação, a exemplo da redução de marcadores inflamatórios como o TNF-alfa, que é um marcador pró-inflamatório e produção de IL-10 e IL-6 que são interleucinas anti-inflamatórias (Bay; Pedersen, 2020; Pedersen, 2011). No fígado, a IL-6 tem uma ação produzindo glicogenólise e está associada maior produção de Fator Insulínico de Crescimento Neuronal neste órgão, que depois podem atingir os neurônios do cérebro, promovendo um efeito de fazê-los produzir BDNF (BDNF, do inglês *Brain-derived neurotrophic factor* – Fator Neurotrófico derivado do Cérebro), que promove um efeito neurotrófico nestes, aumentando a sobrevivência e crescimento dos neurônios, e desta forma, contribuindo para a melhora na cognição e na prevenção de sintomas depressivos (Severinsen e Pedersen, 2020).

Frank *et al*, (2019), fizeram um estudo para examinar se atividade física explica a associação entre níveis elevados de PCR, um marcador inflamatório, e subsequentes sintomas depressivos. Neste estudo, examinou se a atividade física explicava a associação de inflamação mínima elevada e subsequente surgimento de sintomas depressivos. Estes autores fizeram um estudo de coorte prospectivo, numa amostra de 3809 homens e mulheres não deprimidos (com mais de 50 anos) recrutados no *English Longitudinal Study of Aging* (ELSA). Os níveis séricos de PCR foram medidos e várias outras covariáveis. Atividade Física moderada e vigorosa alta, semanal autorrelatada versus Atividade Física moderada e vigorosa semanal baixa foram examinadas em um acompanhamento de 4 anos. Os sintomas depressivos foram avaliados no início do estudo, 4 anos e após 6 anos, com a versão de oito itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D). Os participantes com concentrações mais altas de PCR tiveram probabilidade maior de relatar níveis baixos de atividade física e maiores chances de relatar sintomas depressivos mais elevados. Indivíduos que relatam mais atividade física moderada e vigorosa, apresentaram PCR menor e menos sintomas depressivos. Na mesma linha de pesquisa, Werneck *et al*, (2020), num estudo investigou se a atividade física influencia a associação entre risco de depressão e inflamação de baixo grau. Este foi um estudo transversal que incluiu 8.048 adultos (18-59). Os sintomas de depressão foram avaliados com o Inventário de Depressão de Beck (BDI), atividade física pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) e como marcador de inflamação de baixo grau foi realizada a dosagem de PCR. A prevalência de PCR elevada foi maior em adultos inativos com maior risco de depressão (Werneck *et al.*, 2020).

Neste contexto tem se estudado também os níveis de IL-6 e IL-10 em indivíduos saudáveis ativos ou sedentários, quanto mais ativos os indivíduos, maiores os níveis de IL-10 em relação aos níveis de IL-6, e quanto mais sedentário os indivíduos, maiores os níveis de IL-6 em relação a IL-10 e isso pode refletir em sua saúde física e mental (Grzybkowska, 2018). Carvalho-Costa, *et al*, 2022, selecionaram um grupo de idosos e dividiram em praticantes de atividades físicas leves e não praticantes, os praticantes de atividade física leve, tinham menos depressão, enquanto os não praticantes, apresentavam mais sintomas de depressão. O grupo praticante de atividade física apresentou níveis mais elevados de IL-10 que o grupo não praticante, sendo essa citocina mais anti-inflamatória. Já os níveis de IL-6 estavam mais elevados no grupo sedentário (Carvalho-Costa *et al.*, 2022).

A prática regular de atividade física, pode reduzir o risco de doenças cardiorrespiratórias e metabólicas crônicas, em parte porque os exercícios físicos e níveis elevados de atividade física, exercem efeitos anti-inflamatórios de forma crônica. Os efeitos anti-inflamatórios desses exercícios regulares podem ser mediados tanto por uma redução da massa de gordura visceral (com diminuição de liberação de adipocinas inflamatórias) e por indução de um ambiente anti-inflamatório (Aumento de citocinas anti-inflamatórias). Então por esses mecanismos conhecidos dos exercícios físicos, espera-se que esses efeitos possam contribuir com o tratamento e prevenção de doenças inflamatórias crônicas, o que também pode estar associado a redução da Depressão (Gleeson *et al.*, 2011).

A ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO FÍSICO, COMO FATOR NEUROTRÓFICO.

Os chamados Fatores neurotróficos, são polipeptídeos que atuam na sobrevivência, manutenção e desenvolvimento de células do sistema nervoso. Então se pergunta, qual o peso da atividade física regular e seus efeitos anti-inflamatórios e neurotróficos para evitar, prevenir ou melhorar Depressão?

A prática de exercícios físicos de forma regular, tem sido associada a maior liberação da citocina IL-6, que participa do processo de recrutamento dos linfócitos Th1, que liberam fatores pro-inflamatórios e que ampliam a resposta inflamatória, atraindo assim células que atuam na reparação tecidual do músculo exercitado, e

numa segunda fase, a citocina IL-6 atrai linfócitos Th2, que liberam fatores anti-inflamatórios e que diminuem a resposta inflamatória (Bonifácio *et al.*, 2021).

Pessoas deprimidas tem um desequilíbrio dessa balança Th1/Th2, pesando mais para Th1, e estes leucócitos aumentam mais fatores IL-2, IFN-gama e Fator de Necrose Tumoral TNF-alfa, marcadores pro-inflamatórios, aumento o estado de inflamação basal (Reiche; Nunes; Morimoto, 2004). Contudo, foi relatado que atividades físicas de moderada a vigorosa, pode desequilibrar essa balança Th1/Th2 mais para Th2, estes leucócitos aumentariam interleucinas anti-inflamatórias, tais como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-10, e poderiam reduzir o estado inflamatório de pessoas ativas, que praticam exercícios físicos moderados a vigorosas (Supriya *et al.*, 2021).

Como indivíduos deprimidos e sedentários, tem maior comprometimento dos neurônios, maior neuro inflamação e mortes de neurônios, pela falta de neurotrofismo, esta maior perda neural, aumentaria os sintomas de depressão. Por outro lado, indivíduos deprimidos, porém ativos, que praticam exercícios físicos frequentemente, em tese, teriam menor inflamação, reduzindo a neuroinflamação. Em tese, havendo mais neurotrofismo, mediado pela maior liberação de IL-6, esta estaria associado a maior liberação de Fator Insulínico de Crescimento Neuronal, atingindo os neurônios, liberando BDNF e desta forma, permitindo que os neurônios cresçam e façam mais conexões. Este balanço positivo de neurônios no cérebro, com redes neuronais mais robustas, poderia ser um fator de prevenção aos sintomas de Depressão.

Nessa perspectiva, um modelo translacional de pesquisa, realizada com ratos, parece vir de encontro com as ideias desenvolvidas até aqui. Algaid *et al.*, (2019) fizeram uma série de experimentos com ratos que foram divididos em dois grupos: controle e treinado, num protocolo para promover depressão, sendo que os animais estudados, ficavam numa piscina nadando sem saída. Este processo, gerava depressão nos animais, descritas pela avaliação de cortes histológicos de partes de seus cérebros e comparadas com as partes dos cérebros dos animais do grupo controle. Os autores observaram que houve uma degeneração cerebral no grupo que foi deprimido. Então os autores utilizaram outra amostra de ratos deprimidos e dividiram em dois grupos: um dos grupos, fazia exercícios físicos em uma roda de exercícios voluntários e o outro grupo foi mantido em estado sedentário. Foram analisados cortes histológicos das mesmas áreas do cérebro do estudo citado anteriormente e observou-se que os ratos que se exercitaram, obtiveram uma

regeneração das áreas degeneradas e os ratos deprimidos sedentários tiveram maior degeneração cerebral (Algaidi *et al.*, 2019).

Desta forma, parece que a atividade física e a prática regular de exercícios físicos, podem ser fatores importantes para o processo neurotrófico, podendo estar associado a redução da depressão maior.

3 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar por meio de uma revisão de escopo da literatura e por meio de análise dados populacionais da NHANES (National Health and Nutrition Examination – USA), se existe associação entre o nível de atividade física e a concentração de marcadores inflamatórios e anti-inflamatórios em pessoas com sintomas depressivos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Por meio de revisão de literatura, avaliar os efeitos da atividade física sobre as concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios e antiinflamatórios de pessoas depressivas ativas fisicamente e sedentárias/pouco ativas.

Por meio da análise de dados populacionais da base de dados NHANES, avaliar a associação entre nível de atividade física e níveis sanguíneos de PCR, como marcador de estado de inflamação basal.

HIPÓTESES DE ESTUDO

Hipótese Alternativa: Pessoas com transtornos depressivos fisicamente ativas, apresentam menor estado de inflamação (Menor concentração plasmática de marcadores inflamatórios e maior concentração de marcadores anti-inflamatórios) em relação a pessoas depressivas sedentárias.

Hipótese Nula: Não há diferença significativa no estado de inflamação (Concentração plasmática de marcadores inflamatórios e anti-inflamatórios) em pessoas com estado de depressão ativas fisicamente e sedentárias.

4 REVISÃO DE ESCOPO.

Além da revisão da literatura, para a construção dos capítulos teóricos, também foi realizada uma revisão de escopo sobre o tema de pesquisa.

FONTES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.

Este estudo foi realizado por meio de uma revisão de escopo abrangendo o efeito do nível de atividade física em pessoas depressivas sobre marcadores inflamatórios e anti-inflamatórios, seguindo uma lista de orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) de 2020 para relatos atualizados de revisões sistemáticas

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e EMBASE.

Para as buscas, foi utilizada a seguinte estratégia:

("depression*" OR "depressive symptom*" OR "emotional depression" OR "depressive disorder*" OR "depressive syndrome*" OR "Melancholic depression" OR "Bipolar Depression") AND ("physical activit*" OR "sedentary behavior") AND (low grade inflammation* OR "inflammation mediators" OR "anti-inflammatory agent*" OR "inflammatory marker*" OR "antiinflamatory agent*" OR "anti-inflammatories" OR "anti inflammatories" OR antiinflamatories OR "anti-inflammatory agent*" OR "interleukin 6" OR "interleukin-6" OR "IL6" OR "IL-6" OR "interleukin-10" OR "interleukin 10" OR "IL10" OR "IL-10" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "tumor necrosis factor-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "TNFalpha" OR "TNF-alpha" OR "TNF- α " OR "c-reactive protein" OR "c reactive protein" OR "high sensitivity c-reactive protein" OR "high sensitivity c reactive protein" OR "hs-CRP" OR "hsCRP" OR "IL-4" OR "Th1" OR "Th2" OR "IL-1 ra")

PROTOCOLO E REGISTRO

Inicialmente, foi realizado o registro prévio na base de dados PROSPERO (Nº de registro: CRD42023393496) com título: *Effect of physical activity in depressive people on inflammatory and anti-inflmmatory markers: a systematic rewiew with meta-*

analyses em português: Efeito da atividade física em pessoas depressivas no estado de marcadores inflamatório e anti-inflamatório: Uma revisão sistemática com metanálise, no entanto, como não houve estudo que atendessem a estrutura proposta pelo PECO, então a revisão foi reestruturada para uma revisão de escopo e apresentada como está neste estudo.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O estudo foi realizado seguindo orientações da JBI (Joanna Gribbs Institute, que normatiza regras para Revisão de Escopo), para estratégia PCC, População, Conceituação e Contexto, que permite mapear mais conceitos de forma mais ampla para apontar possíveis lacunas nesta nova área de pesquisa (PETERS, M.D.J. et al, 2020):

P (População de interesse) – estudos com pacientes com diagnóstico de Depressão.

C (Conceitos) – Conceitos de Depressão e Inflamação, demonstrando que a Depressão é inflamatória, e Conceitos de Atividade Física e Inflamação, demonstrando que Atividade Física é anti-inflamatória.

C (Contexto) - estudos que comparam pessoas depressivas ativas fisicamente ou não, analisando como desfecho o estado de inflamação, ou que avaliassem a associação entre inflamação e sintomas depressivos, analisando pessoas depressivas e não depressivas no mesmo estudo.

População.

A população dos estudos foi de seres humanos em todas as faixas etárias, com diagnóstico clínico de depressão, diagnosticados de acordo com uma abordagem de classificação diagnóstica amplamente utilizada, ou seja, manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM) ou classificação Internacional de doenças (CID) ou critérios de diagnóstico de pesquisa (RDC) ou equivalente. Os sintomas depressivos e a gravidade deveriam ser pontuados usando uma ou mais escalas padronizadas e validadas, como exemplo: Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HDRS/HAM-D), Escala de depressão do centro de estudos epidemiológicos revisada (CESD-R), escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), Questionário sobre a Saúde do Paciente (PHQ-9) ou equivalente.

Conceitos.

A revisão de escopo procurou avaliar o efeito da prática de atividade física sobre a inflamação de pessoas depressivas. Foram avaliados estudos que apresentaram de forma clara os métodos de avaliação do nível de atividade física (Questionários, acelerômetros, pedômetros, entre outros) e que foram classificadas como depressivas. Intervenções que combinaram tratamentos farmacológicos, não foram incluídos nesta revisão. Foram utilizados como comparador: 1) Estudos tipo caso controle, que comparem pessoas depressivas fisicamente ativas e sedentárias/fisicamente inativas, em relação aos níveis de marcadores inflamatórios e/ou anti-inflamatórios basais. O método de avaliação do nível de atividade física, deveria estar claro no estudo.

Contextos (Desfechos):

Estudos que reportarem como resultados um ou mais marcadores inflamatórios e ou anti-inflamatórios, como citocinas e/ou biomarcadores foram selecionados.

Data de publicação e duração das intervenções.

Não houve restrição quanto a data de publicação dos artigos. Foram incluídos na revisão de escopo, apenas estudos publicados na língua inglesa.

Os seguintes desenhos de estudo foram excluídos da revisão de escopo: Estudos que não foram realizados com seres humanos, Estudos de caso, estudos qualitativos ou estudos quantitativos realizados em populações humanas sem diagnóstico claro de depressão; ou aqueles com comorbidades psiquiátricas ou somáticas. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas como recurso para identificar estudos relevantes elegíveis, mas não foram incluídos nas análises.

Dois autores independentes (CM e IS) fizeram uma triagem independente, utilizando o software Rayyan dos títulos e resumos de todos os artigos recuperados pela busca, para identificar os estudos que atendiam os critérios de inclusão e exclusão.

Os textos completos de todos os artigos selecionados e foram coletados e examinados de forma independente por ambos os autores para decidir se todos os

critérios de elegibilidade foram atendidos ou não. Quaisquer discordâncias foram mediadas por meio de um terceiro revisor (DO).

Um fluxograma PRISMA-ScR foi organizado a fim de exibir cada etapa da seleção dos estudos, detalhando o número de artigos incluídos e excluídos e os motivos da exclusão.

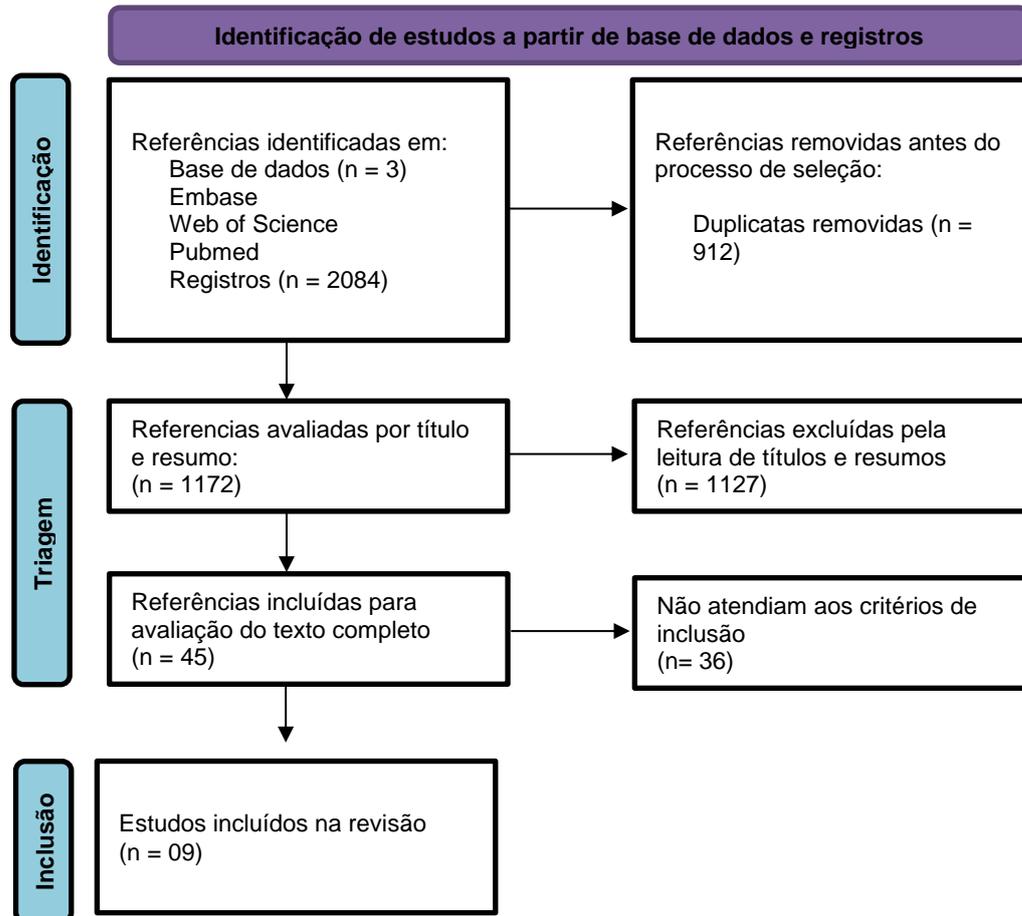
COLETA DE DADOS E ITENS AVALIADOS.

Os seguintes dados foram extraídos dos artigos e tabulados: Autores dos estudos, data de publicação, tamanho da amostra, idade média, sexo dos participantes (N e %), Critérios de diagnóstico de depressão, critérios de avaliação do nível de atividade física e estratificação, nível de atividade física, marcadores inflamatórios e anti-inflamatórios analisados e os resultados encontrados em relação a estes marcadores.

Os dados foram extraídos pelos revisores, de forma independente e tabulados em software Excel, que foi utilizado para organizar e comparar os dados extraídos por ambos os revisores. Eventuais divergências entre os revisores (CM e IS) foram discutidas e as decisões tomadas com decisão final do terceiro revisor (DO). Qualquer incerteza em relação aos dados apresentados nos estudos analisados, foram resolvidas entrando em contato com os autores destes estudos por e-mail, caso necessário.

5 RESULTADOS.

Na busca inicial, foram encontrados 2084 artigos, sendo que após a busca detalhada (Figura 1), nove artigos foram incluídos nesta revisão de escopo.



Os principais achados dos estudos incluídos na presente revisão de escopo, são apresentados, de acordo com os critérios apresentados na descrição da extração dos dados, na tabela 1.

As principais características dos estudos são: Os estudos encontrados foram publicados entre 2011 e 2022, os estudos foram realizados na Alemanha, Áustria, Austrália, Inglaterra, Holanda, dois do Brasil e dois dos Estados Unidos.

Tabela 1 – Lista dos 9 artigos incluídos na análise da revisão de escopo, de acordo com busca realizada.

Autor/data/ País/País	Objetivos	Amostra: N amostral/ Sexo/idade	Instrumentos	Principais achados
Carvalho-Costa <i>et al.</i> , 2022 Brasil	Analisar o perfil de citocinas e marcadores moleculares expressos em células imunológicas de praticantes e não praticantes de atividade física.	48 idosos acima de 60 anos (27 homens e 21 mulheres), recrutados no centro de idosos.	Para avaliar a prática de atividade físicas/esportivas foi questionado verbalmente. Para avaliar sintomas depressivos foi utilizado o questionário Beck II.	Praticantes de atividade física, apresentaram: Maior IFN- γ ; IL-4; IL-10 Maior expressão: CD69; TIM-3 e CD4+ e Linfócitos T. Aumentos em: CD14+; CD80+; CD14; CD14; CD14+; CD80+; CD86+ nos monócitos.
Eswarappa <i>et al.</i> , 2018 Estados Unidos	Avaliar valores preditivos de biomarcadores inflamatórios na evolução de estresse pós-traumático e depressão.	Inicialmente foram avaliados 1020 veteranos em um estudo de coorte, finalizando o estudo 672 participantes, com idade média de 59,3 anos.	Atividade física foi questionada sobre quantos minutos eram praticados na semana e os sintomas depressivos foram avaliados pelo PHQ-9.	Níveis aumentados de vários biomarcadores inflamatórios, foram associados a pior evolução para depressão. Aumento: Leucócitos, PCR, fibrinogênio e catecolaminas, após ajustar pela atividade físicas, leucócitos, PCR e fibrinogênio, continuam significativos.
Frank <i>et al.</i> , 2019 Inglaterra	Examinar se a atividade física explicava a associação entre níveis séricos elevados de marcadores inflamatórios e sintomas depressivos subsequentes.	Estudo iniciado em 2002 com 3809 homens e mulheres, acima de 50 anos recrutados em um estudo longitudinal. Os avaliados inicialmente não apresentavam depressão.	Para avaliação da atividade física, os participantes foram solicitados para relatar a frequência de prática, classificando em leve ou moderada a vigorosa semanalmente. Para avaliação dos sintomas depressivos, foi utilizada uma versão de 8 itens da escala de depressão do centro de estudos epidemiológicos (CES-D).	O baixo nível de atividade física explicou 36,71% da relação entre PCR elevada e 33,26% de fibrinogênio elevado e os sintomas depressivos. Porém, não houve associação direta da inflamação sistêmica de baixo grau e sintomas depressivos futuros.

Hiles <i>et al.</i> , 2015 Austrália.	Investigar se os marcadores inflamatórios eram associados a depressão e se os indicadores de estilo de vida, como atividade física e funcionamento psicossocial poderiam impulsionar esta associação.	Foram sorteados 1410 participantes de um estudo comunitário de coorte, com idade entre 55 e 85 anos (homens e mulheres).	O nível de atividade física foi mensurado com a utilização de pedômetros por uma semana. Os sintomas depressivos foram avaliados pela escala de 20 itens do centro de estudos epidemiológicos (CES-D).	Para os homens, não houve associação entre marcadores inflamatórios e depressão. Nas mulheres, a IL-6 foi associada a maiores níveis de depressão na análise bruta, mas não na análise multivariada. No entanto a IL-6 foi associada a predição de maior relação-cintura quadril, tabagismo no início do estudo e depressão ao longo do acompanhamento.
Milligen <i>et al.</i> , 2020 Holanda	Examinar a associação entre múltiplos sistemas de estresse fisiológico com função física e analisar se estes sistemas de estresse, contribuem para a relação entre depressão/ansiedade e pior função física.	Foram avaliados 2860 participantes, com idade entre 18 e 65 anos.	Para avaliação da função física, foi utilizado a avaliação da força de preensão manual (dinamômetro) e função pulmonar (<i>peak flow</i>). A gravidade da depressão, foi avaliada pelo inventário de sintomatologia depressiva de 30 itens (IDS-30).	Valores altos TNF- α , foram associados a baixa força de preensão manual e função pulmonar e altos valores de cortisol, foram associados a baixa função pulmonar. No entanto, as alterações nos marcadores inflamatórios, não explicaram a pior função física em pessoas depressivas.
Mucher <i>et al.</i> , 2021 Austria.	Comparar níveis circulantes de miocinas com sintomas depressivos em idosos atletas e controles.	Foram avaliados 56 maratonistas (50 homens e 5 mulheres) e 58 controles (51 homens e 6 mulheres), acima de 59 anos.	O desempenho físico foi avaliado por um teste ergométrico e os sintomas depressivos foram avaliados pelo Inventário de depressão de Beck e pela escala de depressão geriátrica.	No grupo controle, houve associação entre IL-6 e sintomas depressivos e menor desempenho físico, porém não houve associação no grupo de atletas.
Rethorst <i>et al.</i> , 2011 Estados Unidos.	Determinar se a relação entre IL-6 e sintomas depressivos é moderada pela participação em atividade física de intensidade moderada em uma amostra de pacientes da atenção primária a saúde.	Foram incluídos no estudo, 97 participantes (75 mulheres e 22 homens), acima de 40 anos.	A atividade física foi avaliada utilizando uma versão modificada do questionário de atividades para idosos do programa de saúde comunitária. A sintomatologia depressiva, foi avaliada pela escala revisada do Centro de estudos de	Entre os participantes que não realizavam atividades físicas moderadas, níveis elevados de IL-6 foram associados a mais sintomas depressivos, enquanto esta associação não foi significativa para os ativos fisicamente.

			depressão (CESD-R).	
Schmidt <i>et al.</i> , 2020 Alemanha.	Investigar a associação entre citocinas pró-inflamatórias e antropometria, depressão, atividade física e sono em adultos.	Foram incluídos no estudo 49 participantes, com idade média de 41,6 anos (Homens e mulheres) de um projeto com pessoas obesas e por meio de divulgação. Foi realizado um acompanhamento de 215 dias.	Para avaliar o nível de atividade física foi utilizado acelerômetros (Actigraphy) por 3 semanas. Para avaliar sintomas depressivos, foi utilizado o Inventário de depressão de Beck (BDI-2).	Foram observadas: Correlações negativas de baixa a moderada entre a maioria das citocinas e o BDI-2 no baseline, sem incluir a atividade física. As análises de regressão revelaram que o escore no BDI-2 foi o melhor preditor positivo para as concentrações das 9 citocinas (IL-2, IL-12, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10, IL-5 e IL-13) e o número de passos o melhor preditor negativo. No entanto, os escores do BDI-2 não foram associados a nenhuma das citocinas.
Werneck <i>et al.</i> , 2020. Brasil	Investigar a associação entre risco de depressão e PCR e explorar a potencial influência da atividade física nessa relação.	Foram incluídos na análise com atividade física 8048 participantes (Homens e mulheres), com idade entre 18 e 59 anos.	O nível de atividade física foi avaliado pela versão curta do IPAQ e os sintomas depressivos foram avaliados pelo Inventário de depressão de Beck (BDI).	Adultos com PCR elevada ($\geq 3\text{mg/L}$) em comparação com aqueles com PCR baixa ($< 3\text{mg/L}$) apresentaram pontuações mais altas no BDI, bem como maior prevalência de inatividade física. A prevalência de PCR elevada foi maior em adultos fisicamente inativos, com maior risco de depressão. A atividade física explicou o risco de depressão e PCR elevada em 13%, independente de potenciais fatores de confusão.

6 DISCUSSÃO.

O principal objetivo desta revisão de escopo foi analisar a literatura em relação a associação existente entre depressão, nível de atividade física e estado de inflamação em indivíduos adultos. Tendo em vista os principais achados deste estudo, pode-se observar de forma geral, que a associação existe.

Alguns trabalhos, como apresentado por Cunha *et al.*, (2023) em uma revisão sistemática, mostram um efeito antidepressivo dos exercícios físicos, desencadeada pela melhora nos níveis circulantes de BDNF, o que pode promover um efeito neurotrófico, associada a uma regeneração neural, assim como por meio da modulação de outros marcadores inflamatórios. Schuch *et al.*, (2016), também apresenta em uma metanálise, efeitos positivos da prática de exercícios físicos, como benéficos para pessoas com depressão maior, entretanto, cita que os mecanismos não são claramente elucidados.

Dentro os trabalhos que avaliaram a atividade física e foram incluídos na presente revisão de escopo, a revisão sistemática de Werneck *et al.*, (2020), observou uma prevalência elevada de PCR em adultos inativos fisicamente e que apresentavam depressão maior, em relação aos depressivos fisicamente ativos, sendo que no modelo, a inatividade física explicava em 13% a associação entre o risco de depressão e inflamação de baixo grau, avaliada por PCR, independente de outros fatores de confusão.

Outro trabalho que também analisou a relação entre inflamação de baixo grau e depressão, foi o estudo de coorte de Frank *et al.*, (2019), no qual os resultados sugerem que o baixo nível de atividade física é um significativo mediador entre a inflamação de baixo grau e a subsequente elevação dos sintomas depressivos em pessoas idosas, de modo que o baixo nível de atividade física explicou em 36,71% a relação entre níveis elevados de PCR e altos níveis de sintomas depressivos e também explicou um total de 33,26% de relação entre fibrinogênio elevado e sintomas depressivos após 6 anos de acompanhamento.

O estudo de Eswarappa *et al.*, (2019), observou que níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios, entre eles PCR, foram associados a probabilidade

significativamente aumentada de pior curso em relação aos sintomas depressivos e cita que tratar a inflamação, pode ser um alvo, para a prevenção e tratamento de transtornos de saúde mental. Desta forma, com base nos achados, parece haver uma relação entre a inflamação de baixo grau, mediada pela PCR com sintomas depressivos e sugere-se que elevar os níveis de atividade física em pessoas depressivas, pode ser um fator positivo, para prevenir e tratar estes sintomas na população em geral, vale ressaltar que a PCR (Proteína C reativa) é uma proteína de fase aguda e um marcador sensível a inflamação sistêmica (Visser *et al.*, 2001) e o aumento do nível de atividade física de forma regular, tem sido associado a redução nos níveis de PCR (Ford, 2002).

A citocina IL-6, foi analisada em três dos trabalhos incluídos no presente estudo, sendo que esta citocina desempenha um papel multifuncional, associado ao processo inflamatório e anti-inflamatório (Grebenciucova e VanHaerents, 2023) e sua síntese desregulada e contínua, pode desempenhar efeitos patológicos na inflamação crônica (Tanaka *et al.*, 2014). Outro marcador encontrado em mais de um trabalho da presente revisão de escopo, foi TNF- α (Fator de necrose tumoral alfa), que é uma citocina inflamatória, produzida principalmente por macrófagos durante o processo de inflamação aguda, levando a necrose e apoptose de células, além de exercer um importante papel contra infecções e doenças auto-imunes, (Idriss *et al.*, 2000; Jang *et al.*, 2021) e tem associação com sintomas depressivos (Himmerich *et al.*, 2008).

Em relação a IL-6, o estudo de Hiles *et al.*, (2015) observou que em mulheres, a IL-6 foi associada a maiores níveis de depressão na análise bruta, no entanto, quando a análise multivariada foi realizada, a associação não foi observada. O mesmo estudo, apresenta uma associação entre IL-6 e predição de maior RCQ (relação cintura-quadril), tabagismo no início do estudo e depressão ao longo do acompanhamento, no entanto, para os homens, não houve associação entre marcadores inflamatórios e depressão.

O estudo de Mucher *et al.*, (2021), teve como objetivo avaliar os níveis circulante de miocinas, com sintomas depressivos em idosos atletas e participantes controles, não treinados e os resultados apresentaram que no grupo controle, houve uma associação entre sintomas depressivos e menor desempenho físico, o que não aconteceu para o grupo de atletas. Já o estudo de Rethost *et al.*, (2011) que teve

como objetivo determinar se a relação entre IL-6 e sintomas depressivos era moderada pela participação em atividade física de intensidade moderada, analisando uma amostra de pacientes da atenção primária a saúde e os resultados demonstraram que entre os participantes que não realizavam atividades físicas de intensidade moderada, os mesmos apresentavam elevados níveis de IL-6, que foram associados a mais sintomas depressivos. Por outro lado, esta associação não foi significativa para os ativos fisicamente. Desta forma, com base nos estudos entrados, pode-se dizer que há associação entre IL-6 e a maior presença de sintomas depressivos, no entanto, ainda faltam informações sobre as respostas fisiológicas em diferentes faixas etárias, assim como na diferença entre homens e mulheres, sugerindo-se assim a necessidade de novos estudos.

Sobre o TNF-a, o estudo de Carvalho-Costa *et al.*, 2022 não observou menor concentração de TNF-a em pessoas depressivas, comparadas as fisicamente ativas, apesar disso, os resultados apresentaram maiores valores nos marcadores IL-4 e IL-10, nos participantes fisicamente ativos, o que sugere maior proteção anti-inflamatória, além de uma possível melhor resposta imunológica, observada por maior concentração nos marcadores IFN- γ e na razão IL-14/IL-10. No mesmo estudo os resultados apresentam maior expressão de CD69, PD1 e TIM-3 nas células de linfócitos CD4+ e aumentos em CD14+, CD80+ e CD14+, CD86+ nos monócitos, o que sugere uma melhor resposta imunológica e menor estado de inflamação em pessoas fisicamente ativas.

Outro trabalho selecionado na revisão de escopo e que avaliou TNF-a, foi o estudo de Milligen *et al.*, (2020), no qual os pesquisadores avaliaram diversos marcadores fisiológicos e suas relações com a depressão e ansiedade e a pior função física. O estudo citado, não observou nenhuma relação entre os marcadores inflamatórios e piora na função física em pessoas depressivas, no entanto, observaram que valores elevados de TNF-a foram associados a baixa força de preensão manual e função menor pulmonar, assim como os altos valores de cortisol (Marcador de estresse), foram associados a baixa função pulmonar.

O estudo de Schmidt *et al.*, (2020), não observou nenhuma associação entre as citocinas inflamatórias analisadas e os escores de sintomas depressivos, avaliados pelo BDI-2, no entanto, as análises de regressão revelaram que o escore de BDI-2,

foi melhor preditor de maiores concentrações nas 9 citocinas estudadas (IL-2, IL-12, GM-CSF, IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-5, IL-13 e TNF- α), sem considerar a atividade física, por outro lado, o número de passos, foi melhor preditor para menores concentrações nas mesmas citocinas, indicando que estas associações e desfechos, precisam ainda ser melhor estudados e compreendidos. Desta forma em relação ao TNF- α , parece apresentar associação com depressão, porém novos estudos precisam ser realizados, para compreender melhor o efeito do nível de atividade física sobre estas variáveis.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.

Com base nos achados da presente revisão de escopo, sugere-se haver uma relação entre nível de atividade física, marcadores inflamatórios e depressão, no entanto, é necessário novos estudos, para compreender o nível de associação de cada um dos marcadores estudados, assim como para compreender melhor a influência do nível de atividade física sobre os marcadores inflamatórios, considerando apenas pessoas classificadas como depressivas. Também deve ser mais bem explorado e compreendido, como é o comportamento das variáveis em diferentes faixas etárias, sexo, situação econômica entre outros fatores de confusão. Também se reforça a importância de novos estudos nesta área de conhecimento, a fim de se investir ou não na atividade física como uma importante estratégia na prevenção e tratamento de sintomas depressivos.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, F. J. B. et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Rev Assoc Med Bras**, v. 59, n. 1, p. 85-92, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302013000100016>.
- ALGAIDI, S. A.; ELDOMIATY, M.A.; ELBASTWISY, Y. M.; ALMASRY, S.M.; DESOUKY, M. K.; ELNAGGAR, A. M. Effect of voluntary running on expression of myokines in brains of rats with depression. **Int J Immunopathol Pharmacol.**, v. 33, p.1-19; Jan. 2019. DOI: 10.1177/2058738419833533
- ALLISON DJ, SHARMA B, TIMMONS BW. The efficacy of anti-inflammatory treatment interventions on depression in individuals with major depressive disorder and high levels of inflammation: A systematic review of randomized clinical trials. **Physiology & Behavior**, v. 207, p. 104–112, 2019.
- ALMEIDA, D. B.; MOTA, S. C. B.; MESQUITA, D. S.; HONÓRIO JÚNIOR, J. E. R. A relação entre marcadores inflamatórios e depressão: uma revisão da literatura. **Scire Salutis**, v.11, n.1, p.84-97, 2021. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2021.001.0010>.
- ARKSEY H. & O'MALLEY L. (2005) Scoping studies: towards a methodological framework, **International Journal of Social Research Methodology**, 8:1, 19-32, DOI: 10.1080/1364557032000119616
- BAKUNINA N, PARIANTE CM, ZUNSZAIN PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. **Immunology**. 2015 Mar;144(3):365-373. doi: 10.1111/imm.12443. Epub 2015 Jan 10. PMID: 25580634; PMCID: PMC4557673
- BARBALHO, S. M.; FLATO, U. A. P.; TOFANO, R.J.; GOULART, R. D. A.; GUIGUER, E. L.; DETREGIACHI, C. R. P. et al.; Physical Exercise and Myokines: Relationships with Sarcopenia and Cardiovascular Complications. **Int. J. Mol. ciência**, v. 21, n. 10, p. 3607, Mai. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21103607>.
- BARBALHO, S. M.; PRADO, N. E. V.; DE ALVARES GOULART R.; BECHARA, M. D.; BAISI, C. E.F.; AUDI, M. et al. Myokines: a descriptive review. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 60, n. 12, p. 1583-1590, Dez. 2020. DOI: 10.23736/S0022-4707.20.10884-3.
- BARBOSA, K. B. F., COSTA, N. M. B., ALFENAS, R. DE C. G., DE PAULA, S. O., MINIM, V. P. R., & BRESSAN, J.. (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista De Nutrição**, 23(4), 629–643. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>
- BAY, M. L.; PEDERSEN, B. K. Muscle-Organ Crosstalk: Focus on Immunometabolism. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 567881, 9 Set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7509178/> Acesso em: 00 XXX. 0000.

BENI, L. *et al.* Exercício físico e promoção de saúde mental. **Tratado de Clínica Psiquiátrica**. 2. ed. Barueri: Manole, 2021. v. 3.

BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron.**, v. 107, n. 2, p. 234–256, Jul. 2020. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.

BONIFÁCIO, B. *et al.* Relação entre exercício físico e sistema imunológico. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, v. 5, n. 4, 2021. DOI: 10.5935/2526-5393.20210056.

BURINI, R.C.; ANDERSON, E.; DURSTINE, J. L.; CARSON, J. A. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. **Sports Med Health Sci**, v. 2, p. 1–6, Mar. 2020. DOI: 10.1016/j.smhs.2020.03.004.

CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação de risco de vies de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochane. **Diagn. Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38–44, Mar. 2013. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595..>

CARVALHO-COSTA, T. M. *et al.*; (2022) Immunophenotypic analysis of T lymphocytes and cytokine production in elderly practicing physical activities and its relationship with quality of life and depression. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, n. 1, p. 7985596.

CEPEDA, M. S., STANG, P., & MAKADIA, R. (2016). Depression Is Associated With High Levels of C-Reactive Protein and Low Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide: Results From the 2007-2012 National Health and Nutrition Examination Surveys. **The Journal of clinical psychiatry**, 77(12), 1666–1671. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10267>

CZARNY P, WIGNER P, GALECKI P, SLIWINSKI T. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 2018 Jan 3;80(Pt C):309-321. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.036. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669580.

CUNHA, R. V.; BASTOS, G. A. N.; DUCA, G. F. D. Prevalência de depressão e fatores associados em comunidade de baixa renda de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Rev. bras. epidemiol.**, v. 15, n. 2, p. 346–354, Jun. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000200012>.

DA CUNHA, L. L. *et al.* (2023). Effects of exercise training on inflammatory, neurotrophic and immunological markers and neurotransmitters in people with depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 326, p. 73-82.

ESWARAPPA, M. et al (2019). Inflammation as a predictor of disease course in posttraumatic stress disorder and depression: a prospective analysis from the Mind Your Heart Study. *Brain, behavior, and immunity*, v. 75, p. 220-227.

FERRAZ, L., PEREIRA, R. P. G., & PEREIRA, A. M. R. da C.. (2019). Tradução do Conhecimento e os desafios contemporâneos na área da saúde: uma revisão de escopo. *Saúde Em Debate*, 43(spe2), 200–216. <https://doi.org/10.1590/0103-11042019S215>

FORD, E. S (2002). Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. *Epidemiology*, v. 13, n. 5, p. 561-568.

FRANK, P., KAUSHAL, A., POOLE, L., LAWES, S., CHALDER, T., & CADAR, D. (2019). Systemic low-grade inflammation and subsequent depressive symptoms: Is there a mediating role of physical activity? *Brain, behavior, and immunity*, 80, 688–696. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.017>

GALVÃO, T. F.; TIGUMAN, G. M. B.; SARKIS-ONOFRE, R. A declaração PRISMA 2020 em português: recomendações atualizadas para o relato de revisões sistemáticas. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 31, n. 2, Jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/SS2237-9622202200011>.

GAZAL, M., JANSEN, K., SOUZA, L. D., OSES, J. P., MAGALHÃES, P. V., PINHEIRO, R., GHISLENI, G., QUEVEDO, L., KASTER, M. P., KAPCZINSKI, F., & DA SILVA, R. A. (2015). Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*, 37(4), 296–302. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1452>

GLEESON, M.; BISHOP, N. C.; STENSEL, D. J.; LINDLEY, M. R.; MASTANA, S. S.; NIMMO, M. A. The ant-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat. Rev. Immunol.*, v. 11, p. 607–615, Set. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3041>.

GREBENCIUCOVA E, VANHAERENTS S. (2023). Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol.* 14:1255533
doi:10.3389/fimmu.2023.1255533

GRUNBERG, D.; MARTIN, J. A.; CRYAN, J. F; O'HALLORAN, K. D.; KELLEHER, E.; DINAN, T. G. *et al.* The effect of exercise interventions on inflammatory markers in major depressive disorder: protocol for a systematic review and meta-analyses. *HRB Open Res.*, v. 4, n. 42, p. 1–19, Jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.12688/hrbopenres.13240.3>.

GRZYSKOWSKA, A., ANCZYKOWSKA, K., PYCZEK J., et al. (2018). Increased levels of interleukin-10 expression compared to interleukin-6 in leukocytes of healthy subjects. Could it be useful in the future of the depression diagnosis?. *Acta Neuropsychologica*, 16(3), 243-248. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.4886>.

HIGGINS, J.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; *et al.*: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.1.** The Cochrane Collaboration, 2020. **Reference Source**

HILES, S. A., BAKER, A. L., DE MALMANCHE, T., MCEVOY, M., BOYLE, M., & ATTIA, J. (2015). Unhealthy lifestyle may increase later depression via inflammation in older women but not men. **Journal of psychiatric research**, 63, 65–74.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.010>

HIMMERICH H, FULDA S, LINSEISEN J, et al; (2008). Depression, comorbidities and the TNF- α system. **European Psychiatry** ;23(6):421-429.
doi:10.1016/j.eurpsy.2008.03.013

IDRISS HT, NAISMITH JH (2000). TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). **Microsc Res Tech.** ;50(3):184-195.
doi:10.1002/1097-0029.

JANG DI, LEE AH, SHIN HY, et al; (2020) The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. Published 2021 Mar 8. doi:10.3390/ijms22052719.
Journal of Sports Sciences, p. 2508–2516.

JUREMA, M. F.; SPANEMBERG, L. Distímia: características históricas e nosológicas e sua relação com transtorno depressivo maior. **R. Psiquiatr.**, v. 26, n. 3, p. 300-311, Dez. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-81082004000300007>.

KÖHLER, C. A.; FREITAS, T.H.; MAES, M.; DE ANDRADE, N. Q.; LIU, C.S.; FERNANDES, B.S. *et al.* Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta psychitrica Scandinavica**, v. 135, n. 5, p. 1–15, Mai. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.12698>.

KROENKE, K., SPITZER, R. L., & WILLIAMS, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. **Journal of general internal medicine**, 16(9), 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>

KROGH, J.; SPEYER, H.; GLUUD, C.; NORDENTOFT, M. Exercise for patients with major depression: a protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. **Syst. Rev.**, v. 4, n. 40, p. 1-7, Abr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0030-6>.

LEVER-VAN MILLIGEN, B. A., LAMERS, F., SMIT, J. H., & PENNINX, B. W. J. H. (2020). Physiological stress markers, mental health and objective physical function. **Journal of psychosomatic research**, 133, 109996.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.109996>

LIMA, T. M. **Psiconeuroimunologia: transtorno afetivo bipolar**. 1 ed. Barueri: Manole, 2021. v. 1.

MATHEUS H L et al. "Relationship Between Physical Frailty and Low-Grade Inflammation in Late-Life Depression." *Journal of the American Geriatrics Society* vol. 63,8 (2015): 1652-7. doi:10.1111/jgs.13528

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. **Mediators. Inflamm.**, v. 2008, p. 1–6, Jan. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1155/2008/109502>.

ESWARAPPA, M., NEYLAN, T. C., WHOOLEY, M. A., METZLER, T. J., & COHEN, B. E. (2019). Inflammation as a predictor of disease course in posttraumatic stress disorder and depression: A prospective analysis from the Mind Your Heart Study. **Brain, behavior, and immunity**, 75, 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.10.012>

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionar imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, p. 22-34, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri.2015.5>.

MILLIGEN, B. A. et al; (2020). Physiological stress markers, mental health and objective physical function. **Journal of psychosomatic research**, v. 133, p. 109996.

MOHER, D., SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Syst Rev.** 2015;4(1):1.

MUCHER, P., BATMYAGMAR, D., PERKMANN, T., REPL, M., RADA KOVICS, A., PONOCNY-SELIGER, E., LUKAS, I., FRITZER-SZEKERES, M., LEHRNER, J., KNOGLER, T., TSCHOLAKOFF, D., FONDI, M., WAGNER, O. F., WINKER, R., & HASLACHER, H. (2021). Basal myokine levels are associated with quality of life and depressed mood in older adults. **Psychophysiology**, 58(5), e13799. <https://doi.org/10.1111/psyp.13799>

MUNN, Z., PETERS, M. D. J., STERN, C., TUFANARU, C., MCARTHUR, A., & AROMATARIS, E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC medical research methodology**, 18(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>

OSIMO, E. F.; BAXTER, L.J.; LEWIS, G.; JONES, P. B.; KHANDAKER, G. M. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. **Psicol. Med.**, v. 49, n. 12, p. 1958–1970, Jul. 2019. DOI: 10.1017/S0033291719001454.

PARCIAS, S.; ROSARIO, B. P.; SAKAE, T.; MONTE, F.; GUIMARÃES, A. C. A.; XAVIER, A. J. Validação da versão em português do Inventário de Depressão Maior. **J bras psiquiatr**, v. 60, n. 3, p. 164–170, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000300003>.

PEARCE, M.;GARCIA, L.; ABBAS, A.; STRAIN, T.; SCHUCH, F. B.; GOLUBIC, R. et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic

Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 79, n. 6, p. 550-559, Abr. 2022. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0609.

PEDERSEN, B. K. Muscles and their myokines. **J Exp Biol.**, v. 214, n. 2, p. 337–346, Jan. 2011. DOI: doi: 10.1242/jeb.048074.

PEDERSEN, B. K.; STEENSBERG, A.; FISHER, C.; KELLER, C.; KELLER, P.; PLOMGAARD, P. *et al.* Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? **J Muscle Res Cell Motil**, v. 24, n. 2-3, p. 113-119, 2003. DOI: 10.1023/a:1026070911202.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Extração, avaliação da qualidade e síntese de dados para revisão sistemática. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 23, n. 3, p. 577–578, Set. 2014. DOI: 10.5123/S1679-49742014000300021.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T.F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 23, n. 4, p. 775–778, Out. 2014. DOI: doi: 10.5123/S1679-49742014000400021.

PETERS, M. D. J., MARNIE, C., TRICCO, A. C., POLLOCK, D., MUNN, Z., ALEXANDER, L., MCINERNEY, P., GODFREY, C. M., & KHALIL, H. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. **JBI evidence synthesis**, 18(10), 2119–2126. <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>

REICHE, E.M.; NUNES, S. O.; MORIMOTO, H.K. Stress, depression, the immune system, and cancer. **Lancet Oncol.**, v. 5, n. 10, p. 617–625, Out. 2004. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01597-9.

RETHORST, C. D., MOYNIHAN, J., LYNESS, J. M., HEFFNER, K. L., & CHAPMAN, B. P. (2011). Moderating effects of moderate-intensity physical activity in the relationship between depressive symptoms and interleukin-6 in primary care patients. **Psychosomatic medicine**, 73(3), 265–269. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182108412>

SABRI, YOUNNA & ABDELSALAM, NOHA. (2022). Evaluation of inflammatory and metabolic impairments regarding depression dimensions: a case control study. **Middle East Current Psychiatry**. 29. 8. 10.1186/s43045-022-00178-0.

SCHMIDT, F. M., MERGL, R., MINKWITZ, J., HOLDT, L. M., TEUPSER, D., HEGERL, U., HIMMERICH, H., & SANDER, C. (2020). Is There an Association or Not?-Investigating the Association of Depressiveness, Physical Activity, Body Composition and Sleep With Mediators of Inflammation. **Frontiers in psychiatry**, 11, 563. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00563>

SCHUCH FB, VASCONCELOS-MORENO MP, BOROWSKY C, ZIMMERMANN AB, WOLLENHAUPT-AGUIAR B, FERRARI P, DE ALMEIDA FLECK MP. The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2014 Oct;264(7):605-13. doi: 10.1007/s00406-014-0489-5. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24487616.

SCHUCH, F. B.; DESLANDES, A. C.; STUBBS, B.; GOSMANN, N. P.; SILVA, C. T.; FLECK, M. P. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: A systematic review. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 61, p. 1–11, Fev. 2016. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.11.012

SCHÜNEMANN, H. *et al.* GRADE Handbook. **GRADE Working Group**, 2013

SUPRIYA, R.; GAO, Y.; GU, Y.; BAKER, J. S. Role of Exercise Intensity on Th1/Th2 Immune Modulations During the COVID-19. **Pandemic. Front Immunol.**, v. 12, p. 761382, Dez, 2021.

SOUZA, R. DE, FEITOSA, F. B., RODRÍGUEZ, T. D. M., & MISSIATTO, L. A. F. (2021). Rastreamento de sintomas de depressão em policiais penais: estudo de validação do PHQ-9. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, 24(2), 180-190. <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i2.980>

TANAKA, T; NARAZAKI, M; KISHIMOTO, T. (2014) IL-6 in inflammation, immunity, and disease. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 6, n. 10, p. a016295.

TEIXEIRA, A. L. Aspectos Imunes na patogênese dos Transtornos mentais. **Tratado de Clínica Psiquiátrica**. 2 ed. Barueri: Manole, 2021. v. 1.

VISSER, M. *et al* (2001). Low-grade systemic inflammation in overweight children. **Pediatrics**, v. 107, n. 1, p. e13-e13.

WERNECK AO, OWEN N, ARAUJO RHO, SILVA DR, HALLGREN M. Mentally-passive sedentary behavior and incident depression: Mediation by inflammatory markers. **J Affect Disord.** 2023 Oct 15;339:847-853. doi: 10.1016/j.jad.2023.07.053 . Epub 2023 Jul 17. PMID: 37467803.

WERNECK, A. O., CHRISTOFARO, D. G. D., RITTI-DIAS, R. M., CUCATO, G. G., STUBBS, B., OYEYEMI, A. L., CONCEIÇÃO, R. D. O., Santos, R. D., & Bittencourt, M. S. (2020). Does physical activity influence the association between depressive symptoms and low-grade inflammation in adults? A study of 8,048 adults. **Physiology & behavior**, 223, 112967. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112967>

WIUM-ANDERSEN, M. K., ØRSTED, D. D., NIELSEN, S. F., & NORDESTGAARD, B. G. (2013). Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals. **JAMA psychiatry**, 70(2), 176–184. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.102>

ZAINAL, N. H., & NEWMAN, M. G. (2023). Prospective network analysis of proinflammatory proteins, lipid markers, and depression components in midlife community women. **Psychological medicine**, 53(11), 5267–5278. <https://doi.org/10.1017/S003329172200232X>

ZOMER, *et al.* The Health and Productivity Burden of depression in South Korea. **Applied Health Economics and Health Policy**, n. 2021, 2021. Disponível em: 10.1007/s40258-021-00649-1.

Artigo 2 - Associação entre nível de atividade física e concentração de proteína c reativa em pessoas com sintomatologia depressiva.

RESUMO

Introdução: Transtornos depressivos reduzem a qualidade de vida e trazem prejuízos a saúde geral da população, incluindo aumento da inflamação sistêmica. Por outro lado, aumentar o nível de atividade física, parece reduzir a inflamação na população em geral. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o nível de atividade física e a concentração sérica de proteína C reativa (PCR) em pessoas que apresentam sintomas depressivos moderados a severos. **Métodos:** Foi utilizada a base de dados populacional da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), coletada durante o período de 2017-2020. Foram incluídos 567 participantes com idade acima de 18 anos e classificados com sintomas depressivos pelo instrumento Patient Health Questionnaire-9. Participantes com concentração sanguínea de PCR acima de 10 mg/L foram excluídos. Para avaliação do nível de atividade física total e por domínios, utilizou-se o *Physical Activity Questionnaire*. Para análise de dados, utilizou-se um modelo de regressão binomial negativa, incluindo modelos brutos e ajustados por covariáveis. **Resultados:** Foi observada uma associação entre o nível de atividade física no domínio lazer (análise Bruta: IRR=0,73; IC 95%= 0,63 – 0,85; $p<0,01$ e análise ajustada: IRR=0,77; IC 95% = 0,66 – 0,90; $p<0,001$) e menor concentração de PCR. Para os domínios atividade física total, no transporte e no trabalho, não foi observada associação. **Conclusão:** Este estudo mostra que a prática de atividade física no lazer está associada a níveis mais baixos de proteína C reativa (PCR) em pessoas com sintomas depressivos. Isso sugere que incentivar atividades físicas recreativas pode ajudar a reduzir a inflamação em indivíduos com sintomas depressivos, reforçando a importância dessas práticas nas intervenções de saúde pública para essa população.

Palavras-chave: Sintomas depressivos, inflamação basal, saúde, atividade física.

Association between physical activity level and c-reactive protein concentration in people with depressive symptomatology.

ABSTRACT

Introduction: Depressive disorders reduce quality of life and harm the general health of the population, including increased systemic inflammation. On the other hand, increasing the level of physical activity appears to reduce inflammation in the general population. **Objectives:** To evaluate the association between the level of physical activity and the serum concentration of C-reactive protein (CRP) in people who present moderate to severe depressive symptoms. **Methods:** The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) population database, collected during the period 2017-2020, was used. 567 participants over the age of 18 were included and classified as having depressive symptoms using the Patient Health Questionnaire-9 instrument. Participants with blood CRP concentrations above 10 mg/L were excluded. To assess the level of total physical activity and by domains, the Physical Activity Questionnaire was used. For data analysis, a negative binomial regression model was used, including crude and covariate-adjusted models. **Results:** An association was observed between the level of physical activity in the leisure domain (raw analysis: IRR=0.73; 95% CI= 0.63 – 0.85; $p<0.01$ and adjusted analysis: IRR=0.77; 95% CI = 0.66 – 0.90; $p<0.001$) and lower CRP concentration. For the domains total physical activity, in transport and at work, no association was observed. **Conclusion:** This study shows that leisure-time physical activity is associated with lower levels of C-reactive protein (CRP) in people with depressive symptoms. This suggests that encouraging recreational physical activity may help reduce inflammation in individuals with depressive symptoms, reinforcing the importance of these practices in public health interventions for this population.

Keywords: Depressive symptoms, basal inflammation, health, physical activity.

Introdução.

Transtornos depressivos reduzem a qualidade de vida e tem sido associada a menor nível de atividade física em indivíduos acometidos por essa doença. O tratamento, tanto medicamentoso quanto psicoterápico, apesar de eficazes, possuem limitada aderência e especificamente o tratamento medicamentoso possui efeitos colaterais, como ganho de peso e alterações em parâmetros metabólicos (Rossi *et al.*, 2024). Os transtornos depressivos estão entre as principais causas de incapacidade em todo mundo. O número de pessoas que vivem com depressão aumentou cerca de 18% entre 2005 e 2015, e a depressão afeta 322 milhões de pessoas, ou seja 4% da população mundial (Furukawa *et al.*, 2019).

Pessoas que sofrem de depressão experimentam sintomas de tristeza profunda, visões de si mesma, negativas, e em longo prazo, perda de interesse em atividades diárias, distúrbios de sono e apetite, acompanhadas de dores de cabeça e fadiga (Cunha, Bastos e Duca, 2012). A depressão também tem associação com o nível de atividade física e os transtornos depressivos e atividade física são associados de uma maneira bidirecional. Por exemplo, pessoas com transtornos depressivos apresentam menores níveis de atividade física quando comparados a pessoas sem transtornos depressivos. Da mesma forma, uma revisão sistemática mostra que pequenas doses de atividade física podem gerar benefícios significativos. Por exemplo, 2,5 horas de caminhada rápida por semana estão associadas a uma redução de 25% no risco de depressão (Pearce *et al.*, 2022).

Algumas pesquisas demonstram que indivíduos com depressão frequentemente apresentam um estado de inflamação de baixo grau, que pode contribuir para o desenvolvimento dos sintomas depressivos. Pacientes que não apresentam esse estado inflamatório tendem a ter melhores prognósticos com as terapias convencionais, como antidepressivos e psicoterapia. Em geral, quanto maior a inflamação de baixo grau, maior é o número e a gravidade dos sintomas depressivos. Uma Revisão Sistemática publicada por Schuch *et al.*, (2016) apresenta que é inequívoca a relação entre atividade física e depressão, que a primeira melhora a segunda. Os autores enumeram 5 fatores que poderiam explicar esta relação: endócrinos, neurotróficos, inflamatórios, estresse oxidativo e espessura e atividade cortical. Grunberg *et al.*, (2022), na sua proposta de estudo, elege o fator inflamatório para ser investigado. Seria o estado inflamatório basal aumentado em depressivos?

O que os tornam mais resistentes aos tratamentos medicamentosos, modificáveis pelos exercícios físicos? Com base nestes autores (Schuch *et al.* 2016; Grunberg *et al.*, 2022), ainda é necessário maior investigação dos mecanismos pelas quais a atividade física pode mudar este cenário de aumento da inflamação basal, promovido pelo baixo nível de atividade física ou sedentarismo. Segundo Beurel, Toups e Nemerof (2020) há uma relação bidirecional entre depressão e inflamação. Doenças inflamatórias aumentam o risco de ter depressão e estar deprimido está associado a um aumento de inflamação. Assim como, o aumento do sedentarismo pode estar associado a um aumento do estado inflamatório basal em um grande número de indivíduos da população, aumentando a prevalência de depressão.

Um terço dos pacientes não respondem ao tratamento convencionais, sendo que nestas situações, busca-se tratamentos alternativos, sendo que um dos mais utilizados é a recomendação do aumento da atividade física. Assim, atividades físicas e exercícios com suas propriedades anti-inflamatórias poderiam ser uma das alternativas mais viáveis (Gleeson *et al.*, 2011).

Um dos métodos mais utilizados para medir a inflamação de baixo grau em pacientes depressivos, a fim de prever a gravidade e a evolução do quadro clínico, é a dosagem dos níveis de Proteína C Reativa (PCR) no sangue. A PCR é uma proteína produzida pelo fígado, e seus níveis aumentam em resposta a inflamação. Níveis de PCR entre 0 e 1 mg/dl são considerados normais, enquanto valores de 10 a 40 mg/dl são comuns nas fases iniciais da inflamação em várias doenças. Valores acima de 40 mg/dl podem indicar infecção bacteriana ou viral, e níveis superiores a 200 mg/dl podem indicar septicemia, uma infecção generalizada que representa um risco grave à vida (Aguilar *et al.*, 2013).

Os valores de PCR $>1\text{mg/dl}$ e $<10\text{mg/dl}$ são altamente prevalentes em depressivos, levando a uma hipótese de que essa elevação de uma inflamação de baixo grau elevada atingiria as sinapses dos neurônios do cérebro, reduzindo neurotransmissores e produzindo os sintomas de depressão (Osimo *et al.*, 2019). A patogênese da depressão não está totalmente compreendida, mas estudos sugerem que a inflamação sistêmica de baixo grau contribui para o desenvolvimento desta patologia.

Em função desses estudos entende-se a natureza inflamatória da etiologia da depressão, sendo necessário também entender como a atividade física e exercícios

podem diminuir a inflamação, e conseqüentemente, contribuir para diminuir o quadro de depressão (Wium-Andersen *et al.*, 2013, Cepada *et al.*, 2016).

Sabe-se que a atividade física tem efeitos anti-inflamatórios e o sedentarismo leva os indivíduos a se tornarem inflamados (Burini *et al.*, 2020). O estado inflamatório está associado à depressão, logo atividade física se contrapondo ao sedentarismo poderia mudar marcadores inflamatórios e anti-inflamatórios melhorando sintomas de depressão (Ford, 2002; Allaouat *et al.*, 2024; Queiroz, *et al.*, 2020).

Smith *et al.* (2019), avaliaram se realização de transporte ativo e o nível de atividade física no lazer estavam associadas a marcadores inflamatórios em adultos nos EUA num corte transversal do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) incluídos 3248 adultos, e observaram que quanto mais transporte ativo e atividade física no lazer, menor os níveis de PCR, menos inflamados os indivíduos.

Outro estudo demonstrou que a atividade física, particularmente no lazer, pode estar inversamente associada aos níveis de PCR, mesmo após ajustes para potenciais fatores de confusão como sexo, obesidade, idade, hábito de fumar e consumo de álcool (Pitanga e Lessa, 2009). No entanto, a análise não foi realizada apenas em participantes com sintomas depressivos.

Assim, seria interessante saber qual a associação de cada tipo de atividade física, no trabalho, no deslocamento para o trabalho e a atividade física no lazer, indicando qual a seria mais eficaz para diminuir essa inflamação mínima, diminuindo assim sintomas subclínicos e quadros completos de depressão. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre o nível de atividade física e a concentração sérica de PCR em estudos com pessoas que apresentaram sintomas depressivos.

Métodos.

O presente estudo apresenta delineamento transversal de base populacional, onde analisou dados pré pandemia do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), sendo um banco de dados coletados anualmente pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) no período de 2017-2020. Os dados NHANES utilizam peso de amostragem probabilística estratificada em múltiplos estágios visando a representatividade da população geral dos Estados Unidos afim de aumentar a precisão estimada. O banco de dados NHANES 2017-2020 possui 15.560

avaliados, porém, após aplicação dos critérios de inclusão foi estimado amostra total de 567 participantes.

Critérios de inclusão.

Como critérios de inclusão, foram utilizadas as seguintes condições: (1) participantes com idade ≥ 18 anos; (2) Participantes que apresentaram sintomatologia depressiva conforme o ponto de corte do *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9); (3) Participantes com níveis séricos de Proteína C Reativa (PCR) ≤ 10 mg/L. Valores de PCR ≥ 10 mg/L foram utilizados como ponto de corte para categorizar participantes considerados com alguma inflamação, desta forma não foram incluídos no presente estudo.

Critérios de exclusão.

Como critérios de exclusão, foram utilizadas as seguintes condições: (1) Participantes que não quiseram responder aos questionários; (2) Participantes sem dados em variáveis sociodemográfica, socioeconômica e/ou relacionada ao desfecho;

Proteína C Reativa.

As amostras de soro foram processadas, armazenadas e enviadas para o Laboratório de Diagnósticos Avançados de Pesquisa (ARDL) da Universidade de Minnesota, em Minneapolis, para as análises. Os frascos foram mantidos em condições de congelamento apropriadas (-30°C) até serem enviados para a Universidade de Minnesota para a realização dos testes.

Foi utilizado um método imunoturbidimétrico de dois reagentes. Primeiramente, a amostra é combinada com um tampão Tris e incubada. Em seguida, o segundo reagente (partículas de látex revestidas com anticorpos de camundongo anti-CRP humano) é adicionado. Durante essa etapa, as partículas de látex, na presença de PCR circulante, se acumulam, formando complexos imunes. Esses complexos causam um aumento na dispersão de luz, proporcional à concentração de CRP. A absorvância da luz resultante dessa dispersão é lida contra uma curva padrão de CRP armazenada. A concentração de CRP é determinada a partir dessa linha. A turbidez é medida em um comprimento de onda primário de 546 nm (comprimento de onda secundário de 800 nm).

Patient health questionnaire-9 (phq-9)

Para analisar a sintomatologia depressiva foi utilizado o PHQ-9, sendo um instrumento de autoavaliação, composto por nove perguntas que correspondem aos critérios diagnósticos de depressão do DSM-IV (23) e a frequência desses sintomas durante as últimas duas semanas, com pontuação de “0” (de jeito nenhum) a “3” (quase todos os dias) (Kroenke, Spitzer e Willian, 1999; Kroenke e Spitzer, 2001; Kroenke e Spitzer, 2002). O total pode ser calculado ao fim das respostas do entrevistado, resultando em valores de 0 a 27 pontos, sendo acima de 10 considerado com sintomas moderados a severos. As perguntas foram feitas no Centro Móvel de Exames (MEC), por entrevistadores treinados, utilizando o sistema de Entrevista Pessoal Assistida por Computador (CAPI) como parte da entrevista do MEC. Forma incluídos no presente estudo participantes com pontuação acima do valor 10.

Nível de atividade física e comportamento sedentário

Para estimar o nível de atividade física e o comportamento sedentário, foi utilizado o instrumento *Physical Activity Questionnaire (PAQ)*, baseado no *Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ)* (WHO, 2012). Este questionário avalia o tempo total de atividade física de intensidade moderada a vigorosa, distribuída em diferentes categorias ao longo da semana, tais como atividade física recreacional, de transporte e laboral. O comportamento sedentário é estimado pelo tempo total que o participante passa sentado em um dia típico da semana.

Covariáveis

Alguns fatores sociodemográficos utilizados foram: idade (em anos), usada como variável contínua; Sexo (feminino ou masculino); Formação educacional (Abaixo do 9º ano; 9º ao 11º ‘inclui o 12º incompleto’; Ensino médio Completo; Ensino superior incompleto; Ensino superior completo); Consumo de álcool por dia (Menos que uma vez; Uma ou duas vezes; Três ou mais; Todos os dias); Tabagismo (Sim ou Não).

O estado nutricional foi estimado por meio da fórmula do Índice de Massa Corporal ($IMC = \text{Massa corporal} / \text{Altura}^2$), utilizando os valores de altura e massa corporal dos participantes. O IMC foi usado como variável contínua.

Análise de dados

A análise dos dados foi conduzida utilizando o software estatístico Stata 14.2. O comando “*survey*” do Stata foi utilizado em toda a análise. Como caracterização amostral foi feito a proporção de variáveis sociodemográficas e comportamentais (sexo, idade, formação educacional, uso de álcool, tabagismo), enquanto para os níveis de atividade física, comportamento sedentário e IMC, foram distribuídos em média.

Para análise estatística foi utilizado o modelo de regressão binomial negativa para associação entre os níveis de proteína C-reativa (PCR) com o nível de atividade física e sintomatologia depressiva. As associações, bruta e ajustada, entre os níveis de PCR e as variáveis independentes foram expressas como razão de taxa de incidência (IRR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A significância estatística estabelecida foi com um valor de $p < 0,05$.

Resultados.

A caracterização dos participantes do estudo, estão apresentados na tabela 1. São apresentados dados em relação ao sexo, formação educacional, consumo de álcool, tabagismo, idade, índice de massa corporal, nível de atividade física e comportamento sedentário.

Tabela 1: Caracterização amostral de variáveis categóricas e contínuas (n=567) valores distribuídos em média, proporção e intervalo de confiança (IC 95%).

Variáveis	Média	Proporção %	IC 95%	
Sexo				
Feminino	-	61,2	54,9	67,1
Masculino	-	38,7	32,8	45
Formação educacional				
Abaixo do 9º ano	-	4,8	3,3	6,7
9º ao 11º (inclui o 12º incompleto)	-	9,1	6,7	12,2
Ensino médio Completo	-	30,6	25,3	36,5
Ensino superior incompleto	-	35,7	30,2	41,6
Ensino superior completo	-	19,7	14,1	26,7
Consumo de álcool p/ dia				
Menos que uma vez	-	72,6	66,5	77,9
Uma ou duas vezes	-	13,6	9,9	18,3
Três ou mais	-	11,8	7,9	17,3
Todos os dias	-	1,9	0,9	3,9
Tabagismo				
Não	-	68,9	62,8	74,4
Sim	-	31,1	25,5	37,1
Idade	46,3	-	44,5	48,2
Índice de massa corporal (IMC)	30,5	-	29,5	31,4
NAF total	205,7	-	172	239,4
NAF (Laboral p/dia)	21,9	-	17,9	26
NAF (LTPA p/dia)	36,8	-	28,4	45,3
NAF (Transporte p/dia)	2,1	-	1,5	2,8
Comportamento sedentário	386,6	-	357,6	407,5

"NAF": Nível de atividade física; "LTPA": Atividade física de lazer;

A tabela 2 apresenta os valores de associação entre PCR e nível de atividade física em categorias (total, de lazer, de trabalho e de transporte).

Tabela 2. Regressão binomial negativa bruta e ajustada da associação de proteína C-reativa com as demais variáveis.

Variáveis	Proteína C-Reativa					
	Bruta			Ajustada		
	IRR	IC 95%	p-valor	IRR	IC 95%	p-valor
Nível de atividade física Total	0.97	0.93 - 1.01	0.23	0.99	0.96 - 1.03	0.951
Atividade física de lazer	0.73	0.63 - 0.85	<0.001*	0.77	0.66 - 0.90	0.001
Atividade física de transporte	1.07	0.83 - 1.38	0.56	-	-	-
Atividade física no trabalho	0.98	0.93 - 1.03	0.55	-	-	-

“NAF”: Nível de atividade física; “IRR”: Razão de taxa de incidência; “*”: valores estatisticamente significantes $z'(p<0,05)$. Variáveis ajustadas por: Idade, Sexo, Consumo de álcool, índice de massa corporal, Fumo, Comportamento sedentário, tempo de estudo, atividade física de transporte e atividade física no trabalho.

Discussão.

O objetivo do presente estudo, foi analisar a associação entre o nível de atividade física e a concentração sérica de PCR em pessoas que apresentaram sintomas depressivos na população americana que participaram do NHANES.

No presente estudo, verificou-se que os participantes que praticavam atividades físicas de lazer, apresentaram menor concentração de PCR.

Sabe-se que a concentração sanguínea de PCR em pessoas com depressão é mais elevada (Osimo *et al.*, 2019; Orsolini *et al.*, 2022; Pitharouli *et al.*, 2021). Nos achados do presente estudo, observa-se que as atividades físicas de lazer, tiveram influência na diminuição da concentração do PCR. Uma possível explicação para esse achado é que atividades físicas de lazer, podem promover relações sociais positivas, além de poder ser vivenciadas em locais abertos, em contato com a natureza, e

atividades de escolha pessoal, requisitos estes, fundamentais para otimizar seus efeitos positivos no bem-estar (Vella *et al.*, 2023).

É importante ressaltar que as atividades recreacionais podem incluir a dança, yoga, corrida ou caminhadas, e essas atividades apresentam maior relevância clínica no tratamento da depressão quando comparado com o tratamento apenas medicamentoso para homens e mulheres (Noetel *et al.* 2024). Este mesmo estudo, apresenta que os efeitos benéficos de exercícios na depressão tendem a ser proporcionais à intensidade do exercício, sendo portanto, melhor atividades vigorosas, contudo, a influência nos níveis de PCR ainda se mantém inconclusivos quanto às especificidades de dose-resposta para treinamento aeróbio e resistido (Ross *et al.*, 2023).

Apesar dos achados, é necessário compreender que a depressão é uma doença heterogênea, e pode influenciar nos resultados encontrados, uma vez que comorbidades e status do tratamento medicamentoso, entre outras variáveis, podem ser importantes fatores de confusão das análises (Ross *et al.*, 2023).

Os achados do presente estudo, possuem alguma similaridade com os de Feinberg *et al.*, (2022) em que participantes com maior tempo praticando atividades físicas de lazer, apresentaram menores níveis de resposta inflamatória (PCR). Apesar dos autores não terem investigado a população com sintomas depressivos, salientamos sobre os possíveis efeitos da prática de atividades físicas recreacionais para essa população.

Neste sentido, Ford *et al.*, (2002) pesquisou a associação entre o nível de atividade física e o nível de PCR sanguíneo, e observou que indivíduos que praticavam atividades físicas leves, moderadas vigorosas nas horas de lazer, apresentavam níveis de PCR mais baixos, quando comparado com pessoas sedentárias.

Apesar dos achados do presente estudo não terem encontrado associação do nível sanguíneo de PCR e a atividade física de transporte, Smith *et al.*, (2019) observaram que quanto maior o uso de transporte ativo (ex: uso de bicicleta para o trabalho) e atividade física no lazer, menores os níveis de PCR. Além disso, o estudo de Allaouat *et al.*, (2024) mostrou que o deslocamento ativo, como modo de transporte, por pelo menos 45 minutos por dia está associado a níveis mais baixos de inflamação (PCR), contudo, vale destacar que nenhuma dessas análises foram realizadas com participantes com sintomas depressivos. Assim, o presente estudo aponta que os

níveis de PCR não se associam com a prática de atividades físicas de transportes em pessoas com sintomas depressivos, apontando que esta população pode apresentar especificidades que merecem ser investigadas com maior profundidade para compreensão dos efeitos da atividade física.

Uma das limitações do estudo é que estudos com desenho transversal impossibilitam a interpretação de causalidade. O nível socioeconômico, deverá ser levado em consideração para futuros estudos, uma vez que classes sociais mais baixas tendem a desenvolver atividades ocupacionais manuais, com níveis mais elevados de atividade física, o que pode influenciar na resposta do PCR (Feinberg *et al.*, 2022), assim como outros fatores, devem ser melhor analisados neste contexto.

Conclusão.

O presente estudo apresenta que a prática de atividade física no lazer está associada a níveis mais baixos de proteína C reativa (PCR) em pessoas com sintomas depressivos. Isso sugere que incentivar atividades físicas de lazer, pode ajudar a reduzir a inflamação de níveis basais em indivíduos com sintomas depressivos, reforçando a importância dessas práticas nas intervenções de saúde pública para essa população.

Referências

- Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*. 59(1):85–92, 2013.
- Allaouat S, Halonen JI, Jussila JJ, Tiittanen P, Ervasti J, Ngandu T, et al. Association between active commuting and low-grade inflammation: a population-based cross-sectional study. *European Journal of Public Health*. 34(2):292–8, 2024.
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*.107(2):234–56, 2020.
- Burini RC, Anderson E, Durstine JL, Carson JA. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. *Sports Medicine and Health Science*. 2(1):1–6, 2020.
- Cepeda MS, Stang P, Makadia R. Depression Is Associated With High Levels of C-Reactive Protein and Low Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide: Results From the 2007–2012 National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Clin Psychiatry*. 77(12):1666–71, 2016.
- Cunha RV da, Bastos GAN, Duca GFD. Prevalência de depressão e fatores associados em comunidade de baixa renda de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Rev bras epidemiol*. 15(2):346–54, 2012.
- Feinberg, Joshua Buron, et al. "Physical activity paradox: could inflammation be a key factor? *British Journal of Sports Medicine* 56.21: 1224-1229, 2022.
- Ford ES. Does Exercise Reduce Inflammation? Physical Activity and C-Reactive Protein Among U.S. Adults: *Epidemiology*. 13(5):561–8, 2002.
- Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 6(7):601–9, 2019
- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*.11(9):607–15, 2011.
- Grunberg D, Martin Cryan JF et al. The effect of exercise interventions on inflammatory markers in major depressive disorder: protocol for a systematic review and meta-analysis. *HRB Open Res*. 4(42), 2022.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 16: 1606-13, 2001.
- Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: a new depression and diagnostic severity measure. *Psych Annals*. 32:509-21, 2002.

- Noetel, MST; Gallardo-Gómez, DTP, et al., (2024). Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *bmj*, 384, 2024.
- Orsolini, L, et al. "C-reactive protein as a biomarker for major depressive disorder?" *International journal of molecular sciences* 23.(3)1616, 2022.
- Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB and Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological Medicine*.49:1958–70, 2019.
- Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB, Golubic R, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 79(6):550, 2022.
- Pitanga F, Lessa I. Association Between Leisure-Time Physical Activity and C-Reactive Protein Levels in Adults, in the City of Salvador, Brazil. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 92:302-306, 2009.
- Pitharouli, MC., et al. "Elevated C-reactive protein in patients with depression, independent of genetic, health, and psychosocial factors: results from the UK Biobank." *American Journal of Psychiatry* 178 (6): 522-529, 2021
- Queiroz CO, Pitanga F, Lotufo PA, Molina MDCB, Aquino EMLD, Almeida MCC. Amount of physical activity necessary for a normal level of high-sensitivity C-reactive protein in ELSA-Brasil: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 138(1):19–26, 2020.
- Ross, RE., et al. The role of exercise in the treatment of depression: biological underpinnings and clinical outcomes. *Molecular psychiatry* 28.1: 298-328, 2023.
- Rossi FE, Dos Santos GG, Rossi PAQ, Stubbs B, Barreto Schuch F, Neves LM. Strength training has antidepressant effects in people with depression or depressive symptoms but no other severe diseases: A systematic review with meta-analysis. *Psychiatry Research*. 334:115805, 2024.
- Schuch et al. Neurobiological effects of exercise on Major Depressive Disorder: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 61:1–11, 2016.
- Smith L, Stubbs B, Hu L, Veronese N, Vancampfort D, Williams G, et al. Is Active Transport and Leisure-Time Physical Activity Associated With Inflammatory Markers in US Adults? A Cross-Sectional Analyses From NHANES. *Journal of Physical Activity and Health*. 16(7):540–6, 2019.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of Prime MD: the PHQ primary care study. *JAMA*. 282: 1737-44, 1999.

- Vella, SA, Aidman, E, Teychenne, M, Smith, JJ, Swann, C, Rosenbaum, S., ... & Lubans, DR. Optimising the effects of physical activity on mental health and wellbeing: A joint consensus statement from Sports Medicine Australia and the Australian Psychological Society. *Journal of science and medicine in sport*, 26(2), 132-139, 2023.
- Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73 131 Individuals. *JAMA Psychiatry*. 70(2):176, 2013.
- WHO. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide. Geneva: World Health Organization; pp. 1–22. 2012. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/gpaq-analysis-guide.pdf>

ANEXO.**ASSOCIATION BETWEEN DEPRESSIVE SYMPTOMS AND SERUM LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN**

Carlos Manuel Trecenti **Cristovão** (UFTM)

Leandro Alonso do **Espirito Santo** (UFTM)

Gabrielly Cristina **Manarin de Oliveira** (UNIUBE)

André de Oliveira **Werneck** (USP)

Donizete Cicero **Xavier de Oliveira** (UFTM)

Correspondence:

Carlos Manuel Trecenti **Cristovão**

Postgraduate program in physical education at UFTM Minas Gerais

Address: Av. Tutunas, 490. CEP: 38061-500 - Uberaba/MG - Brasil

Phone: +55(14)99707-2075

E-mail: creativeaffect@hotmail.com

Resumo

Introdução: Transtornos depressivos reduzem a qualidade de vida e trazem prejuízos a saúde geral da população, incluindo aumento da inflamação sistêmica basal. Por outro lado, aumentar o nível de atividade física e realizar exercícios físicos de forma regular, parece reduzir a inflamação e trazer benefícios a pessoas com sintomas depressivos.

Objetivos: Avaliar a associação entre o nível de atividade física e a concentração sérica de proteína C reativa (PCR) em pessoas que apresentam sintomas depressivos.

Métodos: Foi utilizada a base de dados populacional pré pandemia da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), do banco de dados públicos do *Disease Control and Prevention* (CDC) do período de 2017-2020. Foram incluídos 567 participantes com idade acima de 18 anos e classificados com sintomas depressivos pelo instrumento Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) e concentração sanguínea de PCR abaixo de 10 mg/L. Para avaliação do nível de atividade física, utilizou-se o *Physical Activity Questionnaire* (PAQ). Os dados foram ajustados pelas covariáveis idade, sexo, formação educacional, consumo de álcool e tabagismo. Para análise de dados, utilizou-se um modelo de regressão binomial negativa e realizado as associações bruta e ajustada entre os níveis de PCR e as variáveis independentes, sendo os valores expressos como razão de taxa de incidência (IRR), com intervalos de confiança de 95%.

Resultados: Foi observada uma associação significativa entre o nível de atividade física no domínio lazer (análise Bruta: IRR=0,73; IC 95%= 0,63 – 0,85; $p<0,01$ e análise ajustada: IRR=0,77; IC 95% = 0,66 – 0,90; $p<0,001$) e menor concentração de PCR. Para os domínios atividade física total, no transporte e no trabalho, não foi observada associação.

Conclusão: O presente estudo mostra que a prática de atividade física no lazer está associada a níveis mais baixos de proteína C reativa (PCR) em pessoas com sintomas depressivos. Isso sugere que incentivar atividades físicas recreativas pode ajudar a reduzir a inflamação em indivíduos com sintomas depressivos, reforçando a importância dessas práticas nas intervenções de saúde pública para essa população.

Palavras-chave: Sintomas depressivos, inflamação basal, saúde, atividade física.

Abstract

Introduction: Depressive disorders impair quality of life and harm the general health of the population, including increased basal systemic inflammation. On the other hand, increasing the level of physical activity and exercising regularly appears to reduce inflammation and bring benefits to people with depressive symptoms.

Objectives: To evaluate the association between the level of physical activity and the serum concentration of C-reactive protein (CRP) in people who present depressive symptoms.

Methods: The pre-pandemic population database from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) was used, from the Disease Control and Prevention (CDC) public database for the period 2017-2020. We included 567 participants aged over 18 years and classified as having depressive symptoms using the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) instrument and blood CRP concentration below 10 mg/L. To assess the level of physical activity, the Physical Activity Questionnaire (PAQ) was used. The data were adjusted for the covariates age, sex, educational background, alcohol consumption and smoking. For data analysis, a negative binomial regression model was used and crude and adjusted associations between CRP levels and independent variables were performed, with values expressed as incidence rate ratio (IRR), with confidence intervals of 95%.

Results: A significant association was observed between the level of physical activity in the leisure domain (raw analysis: IRR=0.73; 95% CI= 0.63 – 0.85; $p<0.01$ and adjusted analysis: IRR=0.77; 95% CI = 0.66 – 0.90; $p<0.001$) and lower CRP concentration. For the domains total physical activity, in transport and at work, no association was observed.

Conclusion: This study shows that leisure-time physical activity is associated with lower levels of C-reactive protein (CRP) in people with depressive symptoms. This suggests that encouraging recreational physical activity may help reduce inflammation in individuals with depressive symptoms, reinforcing the importance of these practices in public health interventions for this population.

Keywords: Depressive symptoms, basal inflammation, health, physical activity.

INTRODUCTION:

Depression and subthreshold symptoms reduce the quality of life and functioning of affected individuals, and treatment, both medication and psychotherapy, does not work effectively for a third of patients.(1). Depression is the leading cause of disability worldwide. The number of people living with depression increased by around 18% between 2005 and 2015, and depression affects 322 million people, or 4% of the world's population. When treated with antidepressants, with increasing doses, patients give up due to side effects(2). In the International Classification of Diseases 10 (ICD10), depression is classified in items F 32-F 33 in which patients present lowered mood, reduced energy, decreased activity and libido. People suffering from depression experience symptoms of deep sadness, negative views of themselves, and long-term loss of interest in daily activities, sleep and appetite disturbances, accompanied by headaches and fatigue.(3). A systematic review shows that a lot of physical activity is not necessary, but a little exercise done in a moderate way can have beneficial effects, reducing symptoms of depression. Small doses of physical activity suggest many benefits, for example, a volume of physical activity equivalent to 2.5 hours of brisk walking per week is associated with a 25% lower risk of depression(4).

Some research shows that individuals with depression would previously have high low-grade inflammation, an inflamed state that would lead to symptoms of depression, and patients who do not have this inflammation would have better prognoses with conventional therapies, antidepressants and therapy, so the greater the minimal inflammation, greater number of symptoms and more severe. A Systematic Review by Schuch et al (2016) shows that the relationship between physical activity and depression is unequivocal, that the first improves the second. The authors list 5 factors in the Systematic Review that could explain this relationship, which may be the following: endocrine, neurotrophic, inflammatory, oxidative stress and cortical thickness and activity. Grunberg et al (2022), in their study proposal, choose the inflammatory factor to be investigated. Could the basal inflammatory state be increased in depressive patients, making them more resistant to drug treatments, which can be modified by physical exercise? Based on these authors(5,6), further investigation is still needed into the mechanisms by which physical activity can change this scenario of increased basal inflammation, promoted by low levels of physical activity or a sedentary lifestyle. According to Beurel, Toups and Nemerof (2020), there

is a bidirectional relationship between depression and inflammation. Inflammatory diseases increase the risk of depression, and being depressed is associated with increased inflammation. Likewise, an increase in a sedentary lifestyle may be associated with an increase in the basal inflammatory state in a large number of individuals in the population, increasing the prevalence of depression(7).

One third of patients do not respond to conventional treatment, and in these situations, alternative treatments are sought, one of the most used of which is the recommendation to increase physical activity. Thus, physical activities and exercises with their anti-inflammatory properties could be one of the most viable alternatives(8).

One of the most used factors to measure minimally elevated inflammation in depressive patients, in order to predict the severity of the clinical condition and evolution, is the measurement of CRP levels in the blood. C-Reactive Protein is a protein produced by the liver, whose levels increase when there is inflammation. CRP levels of 0 to 1 mg/dl are considered normal. Values between 10 and 40 mg/dl are common in the initial inflammatory phases of various diseases and CRP values above 40 mg/dl indicate a bacterial or viral infection has taken hold and CRP values above 200 mg/dl indicate septicemia, a generalized infection, a serious situation that puts a person's life at risk (9).

CRP values $>1\text{mg/dl}$ and $<10\text{mg/dl}$ are highly prevalent in depressives, leading to a hypothesis that this elevation of high low-grade inflammation would reach the synapses of neurons in the brain, reducing neurotransmitters and producing symptoms of depression.(10). The pathogenesis of depression is not fully understood, but studies suggest that low-grade systemic inflammation contributes to the development of this pathology.

Based on these studies, the inflammatory nature of the etiology of depression is understood, and it is also necessary to understand how physical activity and exercise can reduce inflammation, and consequently, contribute to reducing depression..

It is known that physical activity has anti-inflammatory effects and a sedentary lifestyle leads individuals to become inflamed (11). The inflammatory state is associated with depression, so physical activity as opposed to a sedentary lifestyle could change inflammatory and anti-inflammatory markers, improving symptoms of depression (12).

Smith et al., evaluated whether active transport and the level of leisure-time physical activity were associated with inflammatory markers in adults in the USA in a

cross-section of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) including 3248 adults, and observed that the more active transport and leisure-time physical activity, lower CRP levels, less inflamed individuals(13).

Another study demonstrated that physical activity, particularly during leisure time, may be inversely associated with CRP levels, even after adjustments for potential confounding factors such as sex, obesity, age, smoking and alcohol consumption.(14).

Thus, it would be interesting to know the association between each type of physical activity, at work, commuting to work and leisure-time physical activity, indicating which would be more effective in reducing this minimal inflammation, thus reducing subclinical symptoms and complete depression.

Objectives:

To evaluate the association between the level of physical activity and serum CRP concentration in people with depressive symptoms in the American population (NHANES).

METHODS

The present study has a population-based cross-sectional design, which analyzed pre-pandemic data from the National Health Nutrition Examination Survey (NHANES), a database collected annually by the Center for Disease Control and Prevention (CDC) in the period 2017-2020. NHANES data uses stratified, multi-stage probability sampling aimed at representativeness of the general population of the United States in order to increase estimated precision. The NHANES 2017-2020 database has 15,560 people evaluated, however, after applying inclusion criteria, a sample of 567 participants was estimated.

INCLUSION CRITERIA

As inclusion criteria, the following conditions were used: 1- ages over 18 years old; 2- participants who presented depressive symptoms according to the cutoff point of the Patient Health Questionnaire-9; 3- participants serum levels of C-Reactive Protein (CRP) less than 10mg/L

EXCLUSION CRITERIA

The following conditions were used as exclusion criteria: participants who did not want to respond to the questionnaires; participants without data on sociodemographic, socioeconomic and/or outcome-related variables.

C-REACTIVE PROTEIN

Serum samples processed, stored and sent to the Advanced Research Diagnostics Laboratory (ARDL) at the University of Minnesota in Minneapolis for analysis. The vials were kept in appropriate freezing conditions -30°C until they were sent to the University of Minnesota for testing.

A two-reagent immunoturbidimetric method was performed. First, the sample is combined with a Tris buffer and incubated. Then the second reagent (latex particles coated with mouse antibodies and human antibodies) is added. During this stage, latex particles, in the presence of PCR, accumulate to form immune complexes. These complexes cause an increase in light scattering, proportional to the CRP concentration. The light absorbance resulting from this scattering is read against a stored CRP standard curve. The CRP concentration is determined from this line. Turbidity is measured at a primary wavelength of 546nm (secondary wavelength of 800nm).

CRP values lower than 10mg/L were used as a cutoff point to categorize participants considered to have some inflammation, as suggested by Clyne & Olshaker (15).

PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9 (PHQ-9)

To analyze depressive symptoms, the PHQ-9 was used, being a self-assessment instrument, consisting of nine questions that correspond to the DSM-IV depression diagnostic criteria.(16) and the frequency of these symptoms during the last two weeks, with a score from "0" (not at all) to 3 (almost every day) (17,18 The total can be calculated at the end of the interviewee's answers, resulting in values from 0 to 27 points, with anything above 10 being considered moderate and severe symptoms. Questions were asked at the Mobile Exam Center (MEC), by trained

interviewers, using the Computer Assisted Personal Interview (CAPI) system as part of the MEC interview.

PHYSICAL ACTIVITY LEVEL AND SEDENTARY BEHAVIOR

To estimate the level of physical activity and sedentary behavior, the Physical Activity Questionnaire (PAQ) instrument was used, based on the GLOBAL Physical Activity Questionnaire (GPAQ) (WHO, 2012). This questionnaire assesses total time of moderate and vigorous intensity physical activity, distributed in different categories throughout the week, such as recreational, transport, and work physical activity. Sedentary behavior is estimated by the total time the participant spends sitting on a typical day of the week (17).

COVARIABLES

Some sociodemographic factors used were: age (in years), used as a continuous variable; Sex (female or male); Educational Training (below 9th; 9th to 11th includes incomplete 12th; Complete high school; Incomplete higher education; Complete higher education); Alcohol consumption per day (Less than once; Once or twice; Three or more; Every day); Smoking (Yes or No). Nutritional status was estimated using the Body Mass Index formula ($BMI = \text{Body mass} / \text{Height}^2$) using the participants' height and body mass values. BMI was used as a continuous variable.

DATA ANALYSIS

Data analysis was conducted using Stata 14.2 statistical software. Stata's "survey" command was used throughout the analysis. As a sample characterization, the proportion of sociodemographic and behavioral variables (gender, age, educational background, alcohol use, smoking) was used, while for the levels of physical activity, sedentary behavior and BMI, they were distributed on average (**Table 1**).

For statistical analysis, the negative binomial regression model was used for the association between C-reactive protein (CRP) levels with the level of physical activity and depressive symptoms. The crude and adjusted associations between CRP levels

and the independent variables were expressed as incidence rate ratio (IRR) with 95% confidence intervals (95% CI) (**Table 2**). In all analyses, statistical significance was established at a p value less than 0.05.

RESULTS

The characterization of the study participants is presented in Table 1. Data are presented regarding gender, educational background, alcohol consumption, smoking, age, body mass index, level of physical activity and sedentary behavior.

Table 1: Sample characterization of categorical and continuous variables (n=567) values distributed as mean, proportion and confidence interval (95% CI).

Variables	Average	Proportion %	IC 95%	
Sex				
Female	-	61,2	54,9	67,1
Male	-	38,7	32,8	45
Educational background				
Below 9th grade	-	4,8	3,3	6,7
9th to 11th (includes incomplete 12th)	-	9,1	6,7	12,2
Complete high school	-	30,6	25,3	36,5
Incomplete higher education	-	35,7	30,2	41,6
Complete higher education	-	19,7	14,1	26,7
Alcohol consumption per day				
Less than once	-	72,6	66,5	77,9
Once or twice	-	13,6	9,9	18,3
Three or more	-	11,8	7,9	17,3
Every day	-	1,9	0,9	3,9
Smoking				
No	-	68,9	62,8	74,4
Yes	-	31,1	25,5	37,1
Age	46,3	-	44,5	48,2
Body mass index (BMI)	30,5	-	29,5	31,4
LPA total	205,7	-	172	239,4
LPA (Work per day)	21,9	-	17,9	26
LPA (LTPA per day)	36,8	-	28,4	45,3
LPA (Transport per day)	2,1	-	1,5	2,8
Sedentary behavior	386,6	-	357,6	407,5

"LPA": Level of physical activity; "LTPA": Leisure Time Physical Activity;

Table 2 presents the association values between CRP and level of physical activity in categories (total, recreational, work and commuting)

Table 2. Crude and adjusted negative binomial regression of the association of C-reactive protein with the other variables.

Variables	C-Reactive Protein					
	Crude			Adjusted		
	IRR	IC 95%	p-valor	IRR	IC 95%	p-valor
Total physical activity level	0.97	0.93 - 1.01	0.23	0.99	0.96 - 1.03	0.951
Recreational physical activity	0.73	0.63 - 0.85	<0.001*	0.77	0.66 - 0.90	0.001
Commuting physical activity	1.07	0.83 - 1.38	0.56	-	-	-
Physical activity at work	0.98	0.93 - 1.03	0.55	-	-	-

“LPA”: Level of physical activity; “IRR”: Incidence rate ratio; “*”: statistically significant values $z'(p<0.05)$. Variables adjusted for: Age, Sex, Alcohol consumption, body mass index, Smoking, Sedentary behavior, study time, physical activity in transport and physical activity at work.

DISCUSSION

The objective of our study was to analyze the association between the level of physical activity and serum CRP concentration in people who present depressive symptoms in the American population participating in NHANES.

In our study we found that participants who practiced recreational physical activities presented statistically significant values in the negative association with CRP concentration. Therefore, participants who declared that they practiced more activities had lower CRP values.

It is known that the blood concentration of CRP in people with depression is higher (10,18,19). In our findings, we saw that recreational activities had an influence on reducing CRP concentrations. A possible explanation for this finding is that recreational activities can promote positive social relationships, in addition to being able to be experienced in open places, in contact with nature, and activities of personal choice, requirements that are fundamental to optimizing the positive effects on well-being(20).

It is important to highlight that recreational activities can include dancing, yoga, running or hiking, and these activities have greater clinical relevance in the treatment of depression when compared to medication-only treatment for men and women. (21). Noethel et al., (2024) shows us that the beneficial effects of exercise on depression tend to be proportional to the intensity of the exercise, therefore being better vigorous activities, however, the influence on CRP levels still remains inconclusive regarding the specificities of dose-response for aerobic and resistance training(22).

Despite the findings, it is necessary to understand that depression is a heterogeneous disease, and can influence the results found, since comorbidities and drug treatment status, among other variables, can be important confounding factors in the analyses. (22)

Our findings have some similarity with those of Feinberg et al., (2022) in which participants who had spent more time practicing recreational activities had lower levels of anti-inflammatory response (CRP). Although the authors did not investigate the population with depressive symptoms, we highlight the possible effects of practicing recreational physical activities for this population. (23).

In this sense, Ford et al., (2002) researched the association between the level of physical activity and the level of CRP in the blood, and observed that individuals who engaged in light, moderate and vigorous physical activity during leisure time had lower CRP levels. in the blood when compared to sedentary people (24).

Although our findings did not find an association between CRP blood level and transport physical activity, Smith et al., (2019) observed the greater the use of active transport (e.g. cycling to work) and leisure-time physical activity , lower the CRP levels (13). Furthermore, the study by Allaout et al., (2024) showed that active commuting, as a mode of transport, for at least 45 minutes per day is associated with lower levels of inflammation (CRP), however, it is worth highlighting that none of these analyzes were carried out with participants with depressive symptoms (25). Thus, our study points out that CRP levels are not associated with the practice of physical transport activities in people with depressive symptoms, pointing out that this population may have specificities that deserve to be investigated in greater depth to understand the effects of physical activity.

Suggested study limitations: despite the prevalent findings, our study did not seek to investigate the causal relationship between CRP levels and the practice of recreational physical activity. Furthermore, it is believed that the explanation for the

improvement in CRP levels appears to have different mechanisms of action (Ross et al., 2024)(22), thus, future studies could investigate not only the concentration of CRP, but also other inflammatory markers. Occupation by social stratum should be taken into consideration for future studies, since lower social classes tend to develop manual occupational activities, with high levels of physical activity, which could influence the CRP response (Feinberg et al., 2022)(23). Furthermore, issues such as gender, ethnicity and race may also be associated with CRP concentration and depression (Orsolini et al., 2022)(18). We emphasize that depression can compromise the patient's life in different ways, demonstrating complexity in its treatment.

CONCLUSIONS.

The present study shows that leisure-time physical activity is associated with lower C-reactive protein (CRP) levels in individuals with depressive symptoms. This suggests that encouraging recreational physical activity may help reduce inflammation in individuals with depressive symptoms, reinforcing the importance of these practices in public health interventions for this population.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES:

1. Rossi FE, Dos Santos GG, Rossi PAQ, Stubbs B, Barreto Schuch F, Neves LM. Strength training has antidepressant effects in people with depression or depressive symptoms but no other severe diseases: A systematic review with meta-analysis. *Psychiatry Research*. abril de 2024;334:115805.
2. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. julho de 2019;6(7):601–9.
3. Cunha RV da, Bastos GAN, Duca GFD. Prevalência de depressão e fatores associados em comunidade de baixa renda de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Rev bras epidemiol*. junho de 2012;15(2):346–54.
4. Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB, Golubic R, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1º de junho de 2022;79(6):550.
5. Schuch et al. Neurobiological effects of exercise on Major Depressive Disorder: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016;61:1–11.
6. Grunberg D, Martin Cryan JF et al. The effect of exercise interventions on inflammatory markers in major depressive disorder: protocol for a systematic review and meta-analysis [version 3; peer review: 2 approved]. *HRB Open Res*. 2022;4(42).
7. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. julho de 2020;107(2):234–56.
8. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. setembro de 2011;11(9):607–15.
9. Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*. janeiro de 2013;59(1):85–92.
10. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB and Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological Medicine*. 2019;49:1958–70.
11. Burini RC, Anderson E, Durstine JL, Carson JA. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. *Sports Medicine and Health Science*. março de 2020;2(1):1–6.
12. Almeida et al., A relação entre marcadores inflamatórios e depressão: uma revisão de literatura. *Scire Salutis*. 2021;v.11(n. 1):84–97.
13. Smith L, Stubbs B, Hu L, Veronese N, Vancampfort D, Williams G, et al. Is Active Transport and Leisure-Time Physical Activity Associated With Inflammatory Markers in US

Adults? A Cross-Sectional Analyses From NHANES. *Journal of Physical Activity and Health*. 1º de julho de 2019;16(7):540–6.

14. Pitanga F, Lessa I. Association Between Leisure-Time Physical Activity and C-Reactive Protein Levels in Adults, in the City of Salvador, Brazil.

15. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *The Journal of Emergency Medicine*. novembro de 1999;17(6):1019–25.

16. Robert L. Spitzer, MD, Kurt Kroenke, MD, Janet B. W. Williams, DSW. Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD The PHQ Primary Care Study. *JAMA*,. 282,(18):1737–44.

17. WHO. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analyses Guide. World Health Organization; 2012.

18. Laura Orsolini, Simone Pompili, Silvia Tempia Valenta, Virginio Salvi, Umberto Volpe. C-Reactive Protein as a Biomarker for Major Depressive Disorder? *Int. J. Mol. Sci.*; 2022.

19. Pitharouli M.C. et al. Elevated C-reactive Proteine in Pacients With Depression, Independent of Gentic, Health, and Psychological Factors: results fro ehe UK biobank. *Am J Psychiatry*. 178(6):522–9.

20. Stewart A. Vella et al. Optimising the effects of physical activity on mental health and wellbeing: A joint consensus statement from Sports Medicine Australia and the Australian Psychological Society. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 26(2023):132–9.

21. Michael Noetel, Taren Sanders, Daniel Gallardo-Gómez, Chris Lonsdale. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 384(2024):1–17.

22. Ryan E. Ross, Catherine J. VanDerwerker, Michael E. Saladin, Chris M. Gregory. The role of exercise in the treatment of depression: biological underpinnings and clinical outcomes. *Mol Psychiatry*. jan 23;28(1):298–328.

23. Feinberg JB, Møller A, Siersma V, Bruunsgaard H, Mortensen OS. Physical activity paradox: could inflammation be a key factor? *Br J Sports Med*. novembro de 2022;56(21):1224–9.

24. Ford ES. Does Exercise Reduce Inflammation? Physical Activity and C-Reactive Protein Among U.S. Adults: *Epidemiology*. setembro de 2002;13(5):561–8.

25. Allaouat S, Halonen JI, Jussila JJ, Tiittanen P, Ervasti J, Ngandu T, et al. Association between active commuting and low-grade inflammation: a population-based cross-sectional study. *European Journal of Public Health*. 3 de abril de 2024;34(2):292–8.