

Benefícios do exercício físico e da nutrição na imunidade: possíveis estratégias para prevenção da COVID-19

***Benefits of physical exercise and nutrition in immunity:
possible strategies for COVID-19 prevention***

Ilana Scheiner Nogueira - ilanacontatos@gmail.com

Lucas de Oliveira Alves – olcalves13@gmail.com

Gisele Lemos - lemosgisa@yahoo.com.br

Verônica Salerno - vpsalerno@yahoo.com.br

Luciane Barcellos - luciane.barcellos@gmail.com

Paula Guedes Cocate - paulacocate@gmail.com

RESUMO:

O momento vivenciado pela sociedade frente à pandemia causada pelo novo coronavírus tem sido alvo massivo de estudos, principalmente no que tange às formas de prevenção, vacinas, medicamentos e cuidados do paciente com a COVID-19. Desse modo, a presente revisão narrativa teve como objetivo avaliar artigos que abordassem o impacto da prática de exercício físico e da nutrição no sistema imunológico e a possível associação desses comportamentos com a prevenção da COVID-19. As informações coletadas no presente estudo são fruto de uma pesquisa bibliográfica acerca das últimas publicações na literatura internacional envolvendo as temáticas de exercício físico, nutrição, sistema imunológico e suas relações com a COVID-19. Dessa forma, pôde-se perceber que incentivar a aliança entre a prática regular de exercício físico de moderada intensidade e uma alimentação saudável e rica em nutrientes como, vitaminas A, C, D, E, e o mineral zinco são estratégias que poderiam ser adotadas para auxiliar na redução da necessidade de hospitalização e de complicações associadas à COVID-19.

Palavras-chave: Exercício físico; nutrição; alimentação; imunidade; COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE Exercício físico; nutrição; alimentação; imunidade; COVID-19.

ABSTRACT:

The moment experienced by society in the face of the pandemic caused by the new coronavirus has been a massive target of studies, mainly concerning forms of prevention, vaccines, medications, and patient care with COVID-19. Thus, the present narrative review aimed to evaluate articles that addressing the impact of physical exercise and nutrition on the immune system and the possible association of these behaviors with the prevention of COVID-19. The information collected in this study is the result of bibliographical research on the latest publications in the international literature involving the themes of physical exercise, nutrition, the immune system, and their relationship with COVID-19. Thus, it could be seen that encouraging the alliance between regular practice of moderate-intensity physical exercise, and a healthy and nutrients-rich diet, such as vitamins A, C, D, E, and the mineral zinc, are strategies that could be adopted to help reduce the need for hospitalization and complications associated with COVID-19.

Keywords: Physical exercise; nutrition; food; immunity; COVID-19.

Introdução

A COVID-19 é uma doença com proporção mundial, que teve seus primeiros casos diagnosticados em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Esta enfermidade ganhou atenção das instituições de saúde e da Organização Mundial da Saúde (OMS) (OPAS/OMS, 2020), pelo seu potencial de rápida contaminação e por alcançar características epidemiológicas suficientes para ser classificada como uma pandemia (Callaway & Cyranoski, 2020). Atualmente, o número de infectados no mundo pela COVID-19 ultrapassa 12 milhões pessoas, sendo que quase a metade delas residem nos EUA e América Latina, especialmente no Brasil.

A origem dessa doença é conhecida por uma espécie de coronavírus humano chamado SARS-CoV-2, tendo como principais sintomas febre, dispneia, tosse seca, mialgia e fadiga, podendo ocasionar a síndrome respiratória aguda grave (Rodríguez-Morales *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020). No Brasil, o primeiro caso foi registrado em 25 de fevereiro deste ano (2020). Para evitar o avanço da doença, o Ministério da Saúde determinou medidas de redução do contato social, como o fechamento do comércio excetuando-se serviços essenciais, proibição de eventos e recomendações para a redução de circulação de pessoas em pequenos e grandes centros a partir do mês de março de 2020 (OPAS/OMS, 2020).

Entretanto, desde o final do mês de julho, alguns estados e municípios vêm adotando

medidas de flexibilização do comércio e de espaços públicos. Cada local possui determinações de acordo com as características epidemiológicas individuais da região. A exemplo da cidade de São Paulo no dia 5 de agosto que autorizou a abertura noturna de bares e restaurantes (G1-SP, 2020). Também no início de agosto, a prefeitura do Rio de Janeiro autorizou o banho de mar nas praias da cidade, porém, ainda permanecendo proibida a permanência nas areias (Prefeitura-RJ, 2020). Houve redução do número de casos no período do isolamento social, contudo após a flexibilização tem-se percebido uma ascensão preocupante de infectados e alguns locais já pensam em rever novas medidas restritivas. Os dados atuais mostram que no Brasil, até 24 de novembro de 2020, contabiliza a marca de 6.088.004 casos confirmados, além de 169.541 óbitos confirmados pela COVID-19. Dentre as regiões brasileiras o Sudeste tem a maior concentração de casos com um total de 1.944.144 e registrando 71.724 óbitos (OPAS/OMS, 2020).

Durante a pandemia além do distanciamento social como principal forma coletiva de minimizar a circulação do vírus, a adoção e/ou conservação de um estilo de vida saudável, pode favorecer para a manutenção das defesas imunológicas de forma a diminuir a progressão da doença para a situação mais grave ou até mesmo as chances de adquirir a COVID-19 (OPAS/OMS, 2020). A prática de exercício físico regular de intensidade moderada tem sido relacionada com aprimoramento do sistema imunológico (Scheffer & Latini,

2020). Adicionalmente, uma dieta equilibrada é importante para uma resposta imune ideal (Zabetakis *et al.*, 2020), por exemplo, a ingestão de proteína suficiente é crucial para a adequada produção de anticorpos. Em contrapartida, baixos valores séricos de micronutrientes estão associados ao maior risco de infecção (Hosseini *et al.*, 2016). Nutrientes como vitamina E, vitamina D, vitamina C e zinco tem merecido atenção, pois são associados ao aumento da efetividade da resposta adaptativa (linfócito T e B e anticorpos), importantes para controlar a infecção viral e aumentar a imunidade (Calder, 2020).

Assim, considerando que as respostas ao sistema imune podem correlacionar com melhores quadros clínicos, ressalta-se que um sistema imunológico eficiente, normalmente adquirido por um estilo de vida saudável, pode desempenhar um importante papel na prevenção e tratamento da COVID-19 (Calder, 2020). Contudo, ainda há dúvidas em relação à intensidade adequada do exercício que pode influenciar o indivíduo de forma positiva ou até mesmo negativa, pois, exercício extenuante, pode promover redução das defesas imunológicas, propiciando aumento na suscetibilidade a infecções. Ou até mesmo, o tipo de alimentação escolhida pode potencializar o estado inflamatório. Nesse sentido, entender sobre estes pilares do estilo de vida, se faz necessário para melhorar e propiciar formas alternativas de mitigação do vírus.

Tendo em vista o que a literatura já apresenta sobre os sintomas e progressão da COVID-19 e que são necessários mais esclarecimentos sobre o assunto acima descrito, este trabalho tem como objetivo revisar aspectos ligados ao estilo de vida, em especial, a prática de atividade física (AF), a nutrição, e os seus efeitos no sistema imunológico, uma vez que, que podem favorecer na prevenção do novo coronavírus e de outras infecções do trato respiratório superior.

Metodologia

O presente estudo é uma revisão narrativa realizada a partir da triagem de artigos relacionados ao exercício físico, sistema imunológico, nutrição e doenças infecciosas, com foco na COVID-19. Dada à relevância do tema e por se tratar de uma pandemia mundial, uma expressiva quantidade de estudos tem sido publicada nos últimos meses sendo assim, recomendações e números contidos aqui podem sofrer alterações conforme vão surgindo novas evidências. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Scielo e Pubmed e obtidas informações em sites como, por exemplo, da OPAS/OMS e da Prefeitura do Rio de Janeiro, as quais tinham dados específicos sobre a COVID-19. Os descritores utilizados foram: exercício físico; nutrição; alimentação; imunidade; COVID-19, e em inglês: physical exercise; nutrition; food; immunity; COVID-19.

Resultados

Exercício Físico, Imunidade e COVID-19

Apesar de parecerem sinônimos, atividade física e exercício físico possuem definições distintas. Atividade física (AF) é qualquer movimento voluntário produzido pela musculatura que resulte num gasto de energia acima do nível de repouso, durante o trabalho, jogos, execução de tarefas domésticas, atividades de lazer e atividades da vida diária (Caspersen *et al.*, 1985). Já o exercício físico é considerado uma AF, porém é uma atividade planejada, estruturada e repetitiva que tem por objetivo a melhoria e/ou a manutenção de um ou mais componentes da aptidão física (Caspersen *et al.*, 1985; Dasso, 2019).

Ao longo do tempo, os estudos acerca da atividade física e exercício físico de um modo geral se intensificaram, resultado dos achados benéficos para prevenção, e tratamento de doenças crônicas e infecciosas (Ledo *et al.*, 2020; Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000). Porém, apesar de já bem documentados os efeitos protetores da prática de exercício físico, independente da faixa etária, a população mundial segue em constante mudança comportamental e demográfica, tornando-se cada vez mais sedentária e envelhecida. Nesse sentido, a OMS, atribui mais de 3 milhões de mortes ao aumento do sedentarismo, fato que pode ser atribuído aos novos padrões laborais, sociais e econômicos estabelecidos pela modernidade (OPAS/OMS, 2020). Decorrente dos novos padrões de estilo de vida, tais mudanças estão refletindo no aumento da

prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como o diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e a obesidade (Hamer *et al.*, 2019).

Porém, diferente das DCNT, que são multifatoriais, a infecção pelo novo SARS-CoV-2 se dá através da sua entrada nas células hospedeiras e da interação de sua proteína spike (S-Spike), em formato de coroa, a qual se liga ao receptor de entrada da enzima conversora de angiotensina II (ECA 2) na presença de uma protease transmembrana serina 2, que em humanos é codificada pelo gene TMPRSS2. Essa protease se encontra na superfície das células do endotélio e é fundamental no processo de entrada e propagação do vírus (Lu *et al.*, 2020).

As anomalias sistêmicas causadas pelo novo coronavírus incluem dano celular direto mediado por vírus, desregulação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), como consequência da regulação negativa da ECA2 relacionada à entrada do vírus, o que leva à diminuição da clivagem da angiotensina I e angiotensina II, bloqueando a via conversora em angiotensina (1-7), via classicamente conhecida por sua capacidade anti-inflamatória, antioxidante e cardioprotetora (Motta-Santos *et al.*, 2020). Além destes, pode haver danos nas células endoteliais, desequilíbrio da resposta imune e hiperinflação causada por inibição da sinalização de interferon, linfodepleção e consequente redução de células T e produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, particularmente IL-6 e TNF α (Lu *et al.*, 2020).

Com a rápida disseminação do novo coronavírus verificou-se que os idosos e àqueles com DCNT, com destaque para os diabéticos, hipertensos e obesos apresentam maior risco de desenvolver a forma mais grave da doença, devido às alterações negativas na imunidade inata (Zheng, 2020; Zhong *et al.*, 2003).

Estudos epidemiológicos demonstram uma relação positiva entre estilo de vida ativo, prática de exercícios regulares e aumento da resistência às infecções. Em conformidade com essa assertiva, a competência do sistema imunológico pode ser influenciada pela prática do exercício físico, com respostas que, tanto agudamente quanto de forma crônica, afetam diversos componentes do sistema imune (Simpson *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2016).

O exercício de intensidade moderada pode estimular parâmetros relacionados à imunidade celular e assim diminuir o risco de infecção, enquanto o exercício de alta intensidade pode promover um decréscimo destes mesmos parâmetros, aumentando assim o risco de doenças infecciosas (Shi Yue *et al.*, 2019).

De fato, Nieman e Wentz (2019) descreveram que sessões agudas de exercício de moderada intensidade com duração inferior a 60 minutos é associada com atividades antipatogênicas de macrófagos paralelamente ao aumento na circulação de imunoglobulinas, citocinas anti-inflamatórias, neutrófilos, células natural killer, células T citóxicas, células B imaturas, as quais desempenham um papel crítico na

defesa imune e na saúde metabólica (Nieman & Wentz, 2019).

Dessa forma, esses benefícios agudos relacionados à melhora na resposta do sistema imune, podem permanecer, caso as sessões de exercícios sejam continuadas (efeito crônico), assim, os indivíduos poderiam desfrutar de múltiplos benefícios à saúde, incluindo redução da incidência de doenças e atenuação da inflamação sistêmica (Nieman & Wentz, 2019). Adicionalmente, já foi demonstrada uma redução no risco de mortalidade entre indivíduos infectados por influenza e praticantes regulares de exercício físico (Hamer *et al.*, 2019). Estudo com 22.280 idosos, com e sem doença crônica, demonstrou uma redução de 10 a 35% de mortalidade por pneumonia entre àqueles que praticavam ao menos 60 minutos de caminhada por dia (Ukawa *et al.*, 2019).

Neste sentido, em outro estudo, idosos sedentários que realizaram exercícios cardiorrespiratórios durante 10 meses apresentaram aumento na seroproteção (24 semanas) após a vacina contra influenza (extensão do efeito protetor associado à vacina), enquanto o grupo de indivíduos que realizaram apenas alongamento e flexibilidade ao longo de 10 meses não tiveram esse aumento. Esses resultados suportaram a hipótese dos pesquisadores de que o exercício aeróbico melhora a resposta imune à vacina contra a influenza (Woods *et al.*, 2009), os quais podem indicar possíveis benefícios do exercício físico crônico também na prevenção para a COVID-19.

Pesquisadores do Irã fizeram uma revisão bibliográfica sobre a prática de exercício físico durante a epidemia da COVID-19 e descreveram algumas recomendações baseadas nos efeitos positivos da prática de exercício físico de intensidade leve-moderada, mas não de intensidade elevada, no sistema imunológico contra infecções virais do trato respiratório (Halabchi *et al.*, 2020).

Assim, para pessoas saudáveis e infectadas por COVID-19, porém assintomáticas os autores recomendam durante a pandemia, a prática de exercício de intensidade leve-moderada em ambiente privado (por exemplo: dentro de casa) e com boa ventilação. Contudo, em condições de infecção no trato superior, principalmente relacionada com sintomas gastrointestinais, febre, dores musculares, ou comprometimento pulmonar ou em outros órgãos, os autores descrevem que é proibida a prática de qualquer exercício físico até a recuperação (Halabchi *et al.*, 2020).

O Colégio Americano de Medicina do Esporte, uma das entidades mais respeitadas mundialmente na área, também apoia a manutenção de um estilo de vida fisicamente ativo (150-300 minutos por semana de exercício aeróbico de intensidade moderada e 2 sessões de treinamento de força por semana) nesse momento de isolamento social para indivíduos sem COVID-19 e/ou infectados, porém assintomáticos, baseado em evidências científicas da relação benéfica entre exercício físico de moderada intensidade e sistema imune (Ferreira *et al.*, 2020).

Sobretudo, a intensidade e a frequência do exercício exercem papel importante na determinação das respostas imunes a um determinado esforço, podendo aumentar ou reduzir tal função. Como descrito anteriormente, exercícios de intensidade moderada, por exemplo, estão diretamente ligados a proteção do sistema imunológico, pois a resposta imune predominante para este estímulo está diretamente ligada as células T helper 1 (Th1). Os linfócitos T CD4+, ou auxiliar helper, quando ativados secretam citocinas que promovem o crescimento, diferenciação e funções nos linfócitos B, macrófagos e outras células do sistema imunológico. São encontrados em Th1, Th2 e Th17, sendo diferenciados pelo tipo de citocina que secretam. No caso do Th1, fomentado pela citocina interleucina-12 (IL-12), é grande produtora de interferon-gama (IFN- γ) que está relacionado à resposta imune celular e ao controle de infecções (Knab *et al.*, 2013).

Além da intensidade, a continuidade, também se apresenta como uma variável importante, uma vez que, quando crônico, minimamente 3 a 6 meses, o exercício moderado parece suprimir citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α) e IL-6, e aumentar citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e fator transformador de crescimento beta (TGF- β) (Knab *et al.*, 2013).

Outro parâmetro imunológico ligado ao exercício moderado é a lactoferrina salivar, uma proteína importante na absorção do ferro pelo organismo que é secretada juntamente com fluidos biológicos, como saliva, sangue,

leite materno e lágrimas. A taxa de secreção desta proteína demonstrou aumento por até 2 horas após o exercício moderado. A lactoferrina tem um papel importante porque pode impedir que vírus de DNA e RNA, assim como o coronavírus, formem células infectantes, ligando e bloqueando os receptores (Gleeson *et al.*, 2013).

Dentre as complicações mais relevantes da COVID-19, destaca-se a insuficiência respiratória, a qual afeta uma parcela dos pacientes infectados (Zhou *et al.*, 2020). Para manter a troca gasosa e evitar a fadiga dos músculos respiratórios, alguns pacientes, necessitam de ventilação mecânica. Investigações pré-clínicas demonstraram que o treinamento físico de força, de intensidade moderada, altera as concentrações de algumas proteínas no diafragma que conferem proteção contra a Disfunção do Diafragma Induzida por Ventilador, ou seja, o exercício agudo induz a formação de proteínas mitocondriais com potencial antioxidante como, por exemplo, a superóxido dismutase 2 (SOD2) e proteínas citosólicas, como a proteína de choque térmico 72 (Hsp72) no diafragma, que tem função citoprotetora e anti-inflamatória (Morton *et al.*, 2019; Smuder *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2020).

Portanto, parece que o histórico da prática de exercício físico moderado e a prática continuada, ou seja, crônica, exercem papéis imunoprotetores para doenças infecciosas como a COVID-19, assim sugere-se que a adoção de um estilo de vida com alto comportamento sedentário, possa ser um relevante fator para a o declínio do sistema

imunológico do paciente com COVID-19 o qual pode favorecer para um pior desfecho da doença. Nesse sentido, em estudo realizado no Brasil com 938 pacientes hospitalizados com a COVID-19, entre junho e agosto, demonstrou que indivíduos suficientemente ativos, estão associados a uma redução de 34,3% na prevalência de hospitalizações relacionada à COVID-19 (Souza *et al.*, 2020).

Contrariamente aos efeitos do exercício de intensidade moderada, um único estímulo de exercício extenuante pode desencadear um efeito cascata depressivo temporário no sistema imune. Em estudo com ciclistas observou-se que a função dos neutrófilos de proteção contra microrganismos estranhos foi comprometida após 145 minutos de exercício extenuante acometendo os indivíduos a uma disfunção imune transitória ou “janela aberta” para possíveis infecções (Gleeson *et al.*, 2013).

Estudos epidemiológicos em humanos verificaram que a chance de adquirir uma infecção respiratória aguda após a execução de uma maratona, ultramaratona ou exercícios intensos aumentam de forma acentuada (Gleeson *et al.*, 2013; Meeusen *et al.*, 2013; Peters & Bateman, 1983). O estresse fisiológico, metabólico e psicológico causado por esse tipo de estímulo gera um desequilíbrio inflamatório e oxidativo, causado pela diminuição da expressão dos macrófagos e células natural killers (Nieman *et al.*, 2005). Essas informações supracitadas nos fornecem subsídios para sugerir uma relação direta entre a prática de exercício intenso e maior exposição a infecções virais, o que poderia ser

uma “janela aberta” para a COVID-19. Na Figura 1 estão representadas as alterações do sistema imunológico associadas à prática de exercício de intensidade moderada e vigorosa, sendo que a primeira, atividade moderada, relaciona-se com potenciais efeitos de proteção contra infecções e a segunda, exercício extenuante (vigoroso), com possibilidade de maior susceptibilidade às infecções do trato respiratório.

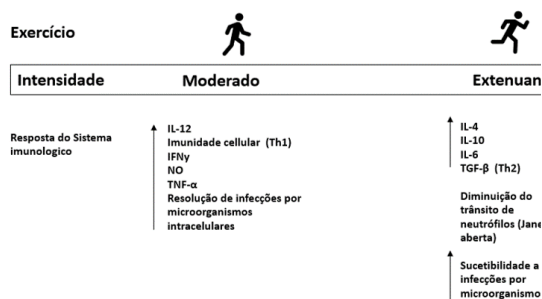


Figura1. Respostas imunológicas associadas à intensidade exercício físico. Legenda: IL-12 = interleucina 12; Th1= T helper 1; IFN- γ = interferon-gama; NO =óxido nítrico; TNF- α = fator de necrose tumoral; IL-4= Interleucina 4; IL-10= Interleucina 10.

Nutrição, Imunidade e COVID-19

A ciência tem investido incansavelmente em ensaios clínicos e na elaboração de vacinas para a cura da COVID-19, no entanto, uma questão importante para a comunidade internacional é descobrir se existem nutrientes e padrões alimentares capazes de prevenir, impedir ou agravar os sintomas da doença.

A nutrição pode impactar positivamente ou negativamente no estilo de vida das pessoas e influenciar no processo de prevenção e tratamento de DNCT e infecciosas. Um estado nutricional ideal é fundamental para a regulação hormonal e metabólica, para modular processos inflamatórios e de estresse oxidativo, todos inter-relacionados com o sistema imunológico (Gabriele & Pucci, 2017). Assim como, é sabido que um baixo status proteico pode aumentar o risco de infecção, relacionado, por exemplo, a baixa produção de anticorpos (Rodríguez *et al.*, 2011), em áreas economicamente pobres com desnutrição proteica, o risco de infecção é elevado, pois ocorre um comprometimento da regeneração e da função celular tornando os indivíduos mais propensos ao contágio de doenças infecciosas (Park & Barbul, 2004).

O sistema imunológico protege o organismo de hospedeiros patogênicos como bactérias, vírus e parasitas. Para lidar com essa gama de ameaças, o sistema passa por adaptações, para incluir uma imensa quantidade de células especializadas, moléculas comunicantes e respostas funcionais. Esta atividade intensificada é acompanhada pelo aumento da taxa metabólica, exigindo substratos energéticos (glicose, aminoácidos e ácidos graxos) derivados da dieta para a biossíntese de moléculas reguladoras (Calder & Kew, 2002).

Ademais, a resposta imune envolve proliferação celular significativa, ocorrendo à produção de mediadores derivados de lipídios, como prostaglandinas e leucotrienos e de muitos tipos diferentes de proteína incluindo

imunoglobulinas, quimiocinas, citocinas, moléculas de adesão e proteínas de fase. A maquinaria metabólica envolvida na geração de energia e biossíntese também requer uma gama de vitaminas e minerais como cofatores (Calder & Kew, 2002; Gombart *et al.*, 2020), além de vários micronutrientes, por exemplo, ferro, folato, zinco, magnésio que também estão envolvidos no nucleotídeo e síntese de ácido nucleico. Assim como, as vitaminas, A e D, e seus metabólitos são reguladores diretos da expressão gênica em células imunes e desempenham um papel fundamental na maturação, diferenciação e capacidade de resposta celular imunológica (Calder, 2020).

A vitamina D é frequentemente chamada de vitamina do sol, por ser sintetizada sob a pele na presença de luz ultravioleta (UV) e pode ser adquirida na dieta pelo consumo de ovos, cogumelos, peixes gordurosos como salmão, leite e laticínios, ou alimentos fortificados com a referida vitamina. A forma ativa da vitamina D, calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D), é formada após hidroxilação nos rins e fígado, e é reconhecida pelo seu papel regulador na homeostase do cálcio e, portanto, na saúde óssea, mas também demonstra ser fundamental na regulação do sistema imunológico (Mosekilde, 2005). A vitamina D pode apresentar efeitos antivirais interferindo na replicação viral, por meio de suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatória (Teymoori-Rad *et al.*, 2019).

Alguns estudos evidenciam a associação inversa entre níveis de 25-hidroxivitamina D no organismo e infecções do trato respiratório

(Bergman *et al.*, 2019; Martineau *et al.*, 2019). Uma revisão sistemática e meta-análise mostraram menores taxas de seroproteção para o vírus influenza A subtipo H3N2 e para o vírus influenza B em pessoas com deficiência de vitamina D (Lee & Han, 2018).

O calcitriol é capaz de minimizar lesões pulmonares induzidas por lipopolissacarídeos regulando a expressão das enzimas conversoras de angiotensina I e II (Xu *et al.*, 2020). Em especial, a ECA2 que tem ação receptora para os coronavírus SARS CoV-1 e SARS CoV-2 (Scholz *et al.*, 2020). A vitamina D possui importante função anti-inflamatória no organismo, aumentando a imunidade celular e reduzindo a síndrome de liberação de citocinas, também conhecida como “tempestade de citocinas” (Huang *et al.*, 2020), que é induzida pelo sistema imunológico inato em pacientes com infecções virais e bacterianas, observado também em indivíduos com COVID-19 (Lu *et al.*, 2020). Nesse contexto, pesquisadores indicam que em indivíduos com deficiência de vitamina D poderiam agravar os sintomas da COVID-19 (Tian & Rong, 2020).

Pesquisa recente sugere que o aumento da ingestão de vitamina D pode reduzir o risco de infecções e, também, pela COVID-19 (Grant *et al.*, 2020). Os pesquisadores destacaram a necessidade de grupos vulneráveis manterem seu status de vitamina D (25-hidroxivitamina D) dentro dos padrões de normalidade para reduzir o risco de infecções respiratórias, incluindo COVID-19 (McCartney & Byrne, 2020; Rhodes *et al.*, 2020). Como resultado,

presume-se que o aumento da vitamina D pode fornecer benefícios contra a infecção por SARS-CoV-2 (Jakovac, 2020).

Pesquisadores recomendam doses de 10.000 IU/d (250 µg/d) de vitamina D3 por várias semanas para aumentar rapidamente as concentrações de 25-hidroxivitamina D, seguidas de 5.000 IU/d (125 µg/d) para manter as concentrações acima de 40–60 ng/mL (100–150 nmol/L), o que pode ser benéfico contra COVID-19. Essas doses mais altas de vitamina D são certamente aconselháveis para indivíduos vulneráveis, no entanto, também é particularmente importante aumentar as fontes dietéticas de vitamina D neste momento, já que muitos, globalmente, estão sujeitos a menos exposição ao sol devido às estratégias de isolamento social de “ficar em casa” (Zabetakis *et al.*, 2020).

A vitamina A é importante para a morfologia do epitélio, desempenhando um papel em sua queratinização, estratificação, diferenciação e maturação funcional, constituindo, assim, uma linha de frente de defesa contra patógenos. Esta vitamina está envolvida na formação de camadas saudáveis de muco, como os do trato respiratório e intestino, com funções imunes (McCullough *et al.*, 1999).

A deficiência de vitamina A está associada ao prejuízo das respostas imunes e aumento da suscetibilidade a uma série de infecções (Bastos *et al.*, 2009; Huang *et al.*, 2020). A atividade das células natural killer é diminuída pela deficiência de vitamina A, o que prejudica as defesas antivirais (Ross, 1996).

Além disso, indivíduos com baixa concentração sanguínea de vitamina A, exibem alterações histopatológicas na lignina epitelial e no parênquima pulmonar, resultando em maior risco de disfunções pulmonares e doenças respiratórias (Timoneda *et al.*, 2018). Isto é particularmente relevante, considerando os efeitos que a COVID-19 tem na função pulmonar (Timoneda *et al.*, 2018). Ademais, a romã, rica em vitamina A, parece ser um meio eficiente para a redução de citocinas inflamatórias, nesse sentido, Hosseini *et al.* (2016) verificaram que adultos com sobrepeso e obesidade que fizeram o consumo de 1000 g de extrato de romã (equivalente à 1L do suco da fruta) por um período de 30 dias conseguiram reduzir os níveis de IL-6 e proteína quinase C (PCR) ultrasensível.

A vitamina A pode ser encontrada amplamente em vegetais e frutas amareladas, na forma de carotenos, sendo a principal fonte para os indivíduos que ingerem pouca carne (Sommer & Vyas, 2012). Exemplos desses vegetais e frutas ricas em betacaroteno são: cenoura, abóbora, milho, tangerina, mamão, manga, pêsego, ovos e salmão.

Um indivíduo infectado precisa de proteção extra contra a criação de um ambiente pró-oxidante, o qual pode ser por meio da maior ingestão de fontes de vitaminas C e E. Um processo infeccioso ou inflamatório pode levar a um aumento da respiração mitocondrial e enzimas oxidativas em quantidades superiores as quais o organismo possui defesas antioxidantes, como consequência os lipídios, DNA e proteínas podem ser danificados. Nesse

sentido, níveis sanguíneos adequados de vitamina antioxidantes C e E são relevantes para o bom funcionamento do sistema imune e para a prevenção de doenças infecciosas, sendo o consumo equilibrado de vitamina C e E, associado à melhora da resposta imune e possivelmente com prevenção das complicações à saúde associadas à COVID-19 (Aranha *et al.*, 2000).

A vitamina C, presente nas frutas cítricas como laranja e limão, frutas vermelhas, acerola, caju, goiaba, brócolis, couve-flor (Aranha *et al.*, 2000), é um nutriente que pode ser relevante no tratamento ou redução dos sintomas da COVID-19 pela sua função antioxidante e anti-inflamatória. Entre as funções da vitamina C inclui-se a migração de leucócitos para locais de infecção, fagocitose bacteriana, atividade das células natural killer, função dos linfócitos T e produção de anticorpo. Pessoas deficientes em tal vitamina são suscetíveis a graves problemas respiratórios e infecções como a pneumonia (Hemilä, 2016). Dessa forma, a suplementação dessa vitamina por pessoas infectadas ou com deficiência de vitamina C, já é relacionada com a diminuição da gravidade das infecções do trato respiratório superior (Hemilä, 2016).

Em estudo desenvolvido por Hunt *et al.* (1994), a suplementação de 200 mg/dia de vitamina C em idosos, durante o período de 4 semanas proporcionou uma redução significativa dos sintomas respiratórios em pacientes com quadro grave de pneumonia. O efeito da suplementação de vitamina C também foi verificado no estudo de Mochalkin (1970),

com pacientes no tratamento da pneumonia aguda que consumiram vitamina C juntamente com antibiótico (um grupo ingeriu a dose mínima de 50 mg por 100.000 unidades de antibiótico e outro grupo, a dose máxima, de 100 mg por 100.000 unidades de antibiótico), tiveram redução no tempo de recuperação quando comparado ao grupo que não fez suplementação e apenas usou o antibiótico, concluindo-se que a vitamina C favoreceu no processo de recuperação de pacientes com pneumonia aguda.

A incubação da vitamina C com linfócitos do sangue periférico foi capaz de reduzir as citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IFN- γ induzidas por lipopolissacarídeos (LPS), além de aumentar a produção de IL-10 (citocina anti-inflamatória) (Molina *et al.*, 2014). A inclusão in vitro do ácido ascórbico (vitamina C) em monócitos do sangue periférico de pacientes com pneumonia reduziu a produção de TNF- α e IL-6 (Albertoni & Schor, 2015), mostrando ser uma possível estratégia no controle inflamatório do organismo. Nesse contexto, sugere-se que a vitamina C possa ser uma estratégia relevante para o tratamento dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Outro importante nutriente, como citado anteriormente, capaz de contribuir para o sistema imunológico é a vitamina E (ou tocoferol), através dela é possível aumentar a atividade das células natural killer (Stiff *et al.*, 2018), assim como a expressão das células B e as respostas de anticorpos (Han *et al.*, 2000; Wu *et al.*, 2019).

Alimentos como sementes de girassol, nozes, amêndoas, azeite e outros óleos vegetais contribuem significativamente para a ingestão dietética de vitamina E (Lee & Han, 2018; Wu *et al.*, 2019). Numa pesquisa realizada com adultos saudáveis com idade entre 50 e 55 anos na Malásia, onde foi feita suplementação de tocoferol e tocotrienol (400 UI e 150 mg/dia, respectivamente), verificou-se modulação de uma variedade de genes associados à resposta imune (Ghani *et al.*, 2019). Ademais, outro estudo realizado com 2.216 idosos fumantes (com idade entre 59-69 anos) que suplementaram 50 mg/dia de vitamina E por 5 a 8 anos, demonstraram uma redução em 69% na incidência de pneumonia dentre esses pacientes (Hemilä, 1997, 2016).

Nesse contexto, um estudo que suplementou 500 mg de vitamina E durante 30 dias em camundongos idosos infectados por influenza verificou melhor resposta de Th-1 (subgrupo de linfócitos TCD4), redução da patologia pulmonar, da perda de peso e mortalidade (Wu *et al.*, 2019), sinalizando possíveis benefícios do consumo de vitamina E no tratamento da influenza. Dito isso, a vitamina E pode ser uma estratégia nutricional interessante a ser analisada para o tratamento de pacientes com COVID-19.

Aliadas na proteção imunológica, frutas e vegetais, possuem também outras diversas substâncias que contribuem para melhoria do estado inflamatório do organismo e seu funcionamento. Essas substâncias são conhecidas como compostos biotivos ou fitoquímicos e podem atuar de forma

simultânea em diferentes alvos celulares conferindo potencialmente promoção de saúde e benefícios fisiológicos, incluindo a diminuição do risco de inflamações (Manach *et al.*, 2004).

Dentre das centenas de fitoquímicos que estão presentes nas frutas e vegetais, muitos são os polifenóis (Scalbert & Williamson, 2000), que são componentes naturais sintetizados como metabólitos secundários como um mecanismo de defesa contra um agente estressor. Os polifenóis podem ser classificados em quatro grandes categorias: ácidos fenólicos, flavonóides, estilbenos e lignanas (Khurana *et al.*, 2013).

Muitos polifenóis possuem propriedades antioxidantes como agentes redutores neutralizando diretamente os radicais livres por meio da formação de substâncias menos reativas. Portanto, de modo geral, estes compostos fenólicos podem ser benéficos por aumentar a capacidade antioxidante endógena e modificar eventos celulares promovendo um equilíbrio entre inflamação e estado celular normal (Aranha *et al.*, 2000; Hosseini *et al.*, 2016; Ross, 1996; Sommer & Vyas, 2012; Timoneda *et al.*, 2018).

Em estudo realizado por Guo *et al.* (2014), indivíduos jovens (com idade entre 18 e 25 anos) que fizeram uso do suco de bayberry (rico em ácidos fenólicos) durante 4 semanas reduziram significativamente os níveis plasmáticos de TNF- α e IL-8 (citocinas pró-inflamatórias), quando comparados ao placebo.

O resveratrol é um polifenol classificado como composto fenólico, presente em uvas, amoreira, amendoim e vinho tinto (Abba *et al.*, 2015), ele é capaz de reduzir o estresse oxidativo e o estado inflamatório do indivíduo (Chen *et al.*, 2013). Adicionalmente, o resveratrol nos últimos anos ganhou uma maior importância para o tratamento de infecções virais respiratórias (Filardo *et al.*, 2020). O resveratrol *in vitro* foi capaz de reduzir a replicação do vírus influenza com doses de 20 µg/mL, bloqueando a translocação nuclear-citoplasmática de ribonucleoproteínas virais e minimizando a expressão de proteínas virais tardias, mediados pela inibição de vias de sinalização intracelular, como a PCK e proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) (Palamara *et al.*, 2005). Outro estudo “*in vitro*” com células infectadas pelo coronavírus que provoca a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e que foram tratadas com diferentes concentrações de resveratrol foi verificado que o resveratrol pode reduzir a morte celular induzida pela infecção por MERS-CoV numa concentração de 250 a 125 µM (Lin *et al.*, 2017). A partir desses dados, sugere-se que o resveratrol apresenta uma possível ação terapêutica para a COVID-19.

O zinco, outro elemento químico importante para o corpo humano, é encontrado em alimentos de origem vegetal: abóbora e sementes de abóbora, nozes, amêndoas e soja; e alimentos de origem animal como carne bovina, cordeiro e moluscos. Este mineral influencia no metabolismo de proteínas e

ácidos nucleicos, contribui no bom funcionamento do sistema imunológico, é fundamental para cicatrização de ferimentos, nas percepções do sabor e olfato e na síntese do DNA (Lordan *et al.*, 2018).

Revisões sistemáticas e meta-análises recentes de ensaios com zinco relataram menor duração de resfriado em adultos, redução da incidência e prevalência de pneumonia em crianças e mortalidade reduzida quando administrado em adultos com pneumonia grave. O zinco inibe a RNA polimerase exigida pelos vírus de RNA como o coronavírus, sugerindo que este mineral possa desempenhar um papel fundamental na defesa do hospedeiro (Calder & Kew, 2002).

A deficiência de zinco pode contribuir para o aumento da suscetibilidade a várias infecções, incluindo pneumonia (Fischer Walker & Black, 2004). Assim, como sugere-se que o aumento da ingestão de zinco pode ser útil contra infecções por COVID-19, reduzindo a replicação viral e reduzindo os efeitos dos sintomas gastrointestinais e respiratórios inferiores (Zhong *et al.*, 2003).

Parece que os nutrientes acima descritos são importantes para exercer efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores e ajudar no tratamento da COVID-19, podendo ser também uma estratégia de prevenção dessa infecção viral.

Conclusão

A prática de exercício físico de intensidade moderada, de preferência, dentro da residência ou ao ar livre, deve ser recomendada, haja visto o potencial benéfico que ela promove para o sistema imunológico e sua utilidade para conter a progressão do SARS-CoV-2. Importante ressaltar, que quando ao ar livre, deve-se respeitar as restrições de cada país, estado ou cidade, fazendo uso da máscara de proteção, que é peça fundamental, atualmente, para controle da propagação do vírus.

Além da prática de exercício físico, a qualidade da dieta é uma peça fundamental que deve ser considerada no tratamento e prevenção da COVID-19, isso se dá pela capacidade imunológica que determinados nutrientes possuem no combate a algumas doenças infecciosas e sintomas comumente encontrados na COVID-19. Portanto, podemos concluir que o desenvolvimento e investimento em políticas públicas que incentivem a aliança entre a prática regular de exercício físico de moderada intensidade e uma alimentação saudável e rica em nutrientes é uma estratégia que poderia ser adotada em meio à pandemia para reduzir a necessidade de hospitalização e de complicações associadas à COVID-19. Contudo, é importante ressaltar, que essas mudanças de comportamentos devem ser baseadas em orientações de profissionais da área de saúde devidamente capacitado.

Abba, Y., Hassim, H., Hamzah, H., & Noordin, M. M. (2015). Antiviral Activity of Resveratrol against Human and Animal Viruses. *Adv Virol*, 2015, 184241. <https://doi.org/10.1155/2015/184241>

Albertoni, G., & Schor, N. (2015). Resveratrol plays important role in protective mechanisms in renal disease-mini-review. *Brazilian Journal of Nephrology*, 37(1), 106-114.

Aranha, F. Q., Barros, Z. F., Moura, L. S. A., Gonçalves, M. d. C. R., Barros, J. C. d., Metri, J. C., & Souza, M. S. d. (2000). O papel da vitamina C sobre as alterações orgânicas no idoso. *Revista de Nutrição*, 13, 89-97. <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S1415-52732000000200003>

Bastos, D. H. M., Rogero, M. M., & Arêas, J. A. G. (2009). Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53, 646-656.

Bergman, E., Löytyniemi, E., Rautava, P., Veromaa, V., & Korhonen, P. E. (2019). Ideal cardiovascular health and quality of life among Finnish municipal employees. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100922>

Calder, P. C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, *bmjnph-2020-000085*. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>

Calder, P. C., & Kew, S. (2002). The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr*, 88 Suppl 2, S165-177. <https://doi.org/10.1079/bjn2002682>

Callaway, E., & Cyranoski, D. (2020). China coronavirus: Six questions scientists are asking. *In Nature* (Vol. 577, pp. 605-607). <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00166-6>

Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, 100(2), 126-131.

Chen, M.-l., Yi, L., Jin, X., Liang, X.-y., Zhou, Y., Zhang, T., Xie, Q., Zhou, X., Chang, H., & Fu, Y.-j. (2013). Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway. *Autophagy*, 9(12), 2033-2045.

Dasso, N. A. (2019). How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nurs Forum*, 54(1), 45-52. <https://doi.org/10.1111/nuf.12296>

Ferreira, M. J., Irigoyen, M. C., Consolim-Colombo, F., Saraiva, J. F. K., & Angelis, K. D. (2020). Vida Fisicamente Ativa como Medida de Enfrentamento ao COVID-19. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 114, 601-602.

Filardo, S., Di Pietro, M., Mastromarino, P., & Sessa, R. (2020). Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. *Pharmacol Ther*, 214, 107613. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107613>

Fischer Walker, C., & Black, R. E. (2004). Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr*, 24, 255-275. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.23.011702.073054>

G1-SP. Governo de SP libera funcionamento de bares e restaurantes até as 22h para cidades na fase amarela. 2020.

Gabriele, M., & Pucci, L. (2017). Diet Bioactive Compounds: Implications for Oxidative Stress and Inflammation in the Vascular System. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 17(4), 264-275. <https://doi.org/10.2174/1871530317666170921142055>



- Ghani, S. M. A., Goon, J. A., Azman, N. H. E. N., Zakaria, S. N. A., Hamid, Z., & Ngah, W. Z. W. (2019). Comparing the effects of vitamin E tocotrienol-rich fraction supplementation and α -tocopherol supplementation on gene expression in healthy older adults. *Clinics*, 74(0), e688. <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e688>
- Gleeson, M., Bishop, N., Oliveira, M., & Tauler, P. (2013). Influence of training load on upper respiratory tract infection incidence and antigen-stimulated cytokine production. *Scand J Med Sci Sports*, 23(4), 451-457. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01422.x>
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 12(1), 236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Guo, H., Zhong, R., Liu, Y., Jiang, X., Tang, X., Li, Z., Xia, M., & Ling, W. (2014). Effects of bayberry juice on inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*, 30(2), 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.07.023>
- Halabchi, F., Ahmadinejad, Z., & Selk Ghaffari, M. (2020). COVID-19 Epidemic: Exercise or Not to Exercise; That is the Question! *Asian Journal of Sports Medicine*, In Press. <https://doi.org/10.5812/asjasm.102630>
- Hamer, M., O'Donovan, G., & Stamatakis, E. (2019). Lifestyle risk factors, obesity and infectious disease mortality in the general population: Linkage study of 97,844 adults from England and Scotland. *Prev Med*, 123, 65-70. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.03.002>
- Han, S. N., Wu, D., Ha, W. K., Beharka, A., Smith, D. E., Bender, B. S., & Meydani, S. N. (2000). Vitamin E supplementation increases T helper 1 cytokine production in old mice infected with influenza virus. *Immunology*, 100(4), 487-493. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00070.x>
- Hemilä, H. (1997). Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 16(9), 836-837. <https://doi.org/10.1097/00006454-199709000-00003>
- Hemilä, H. (2016). Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clin Interv Aging*, 11, 1379-1385. <https://doi.org/10.2147/cia.s114515>
- Hosseini, B., Saedisomeolia, A., Wood, L. G., Yaseri, M., & Tavasoli, S. (2016). Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*, 22, 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.12.003>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Hunt, C., Chakravorty, N. K., Annan, G., Habibzadeh, N., & Schorah, C. J. (1994). The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*, 64(3), 212-219.
- Jakovac, H. (2020). COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? In *Am J Physiol Endocrinol Metab* (Vol. 318, pp. E589). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>

- Khurana, S., Venkataraman, K., Hollingsworth, A., Piche, M., & Tai, T. C. (2013). Polyphenols: Benefits to the Cardiovascular System in Health and in Aging. <https://doi.org/10.3390/nu5103779>
- Knab, A. M., Nieman, D. C., Gillitt, N. D., Shanely, R. A., Cialdella-Kam, L., Henson, D. A., & Sha, W. (2013). Effects of a flavonoid-rich juice on inflammation, oxidative stress, and immunity in elite swimmers: a metabolomics-based approach. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 23(2), 150-160.
- Ledo, A., Schub, D., Ziller, C., Enders, M., Stenger, T., Gärtner, B. C., Schmidt, T., Meyer, T., & Sester, M. (2020). Elite athletes on regular training show more pronounced induction of vaccine-specific T-cells and antibodies after tetravalent influenza vaccination than controls. *Brain Behav Immun*, 83, 135-145. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.09.024>
- Lee, G. Y., & Han, S. N. (2018). The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111614>
- Lin, S. C., Ho, C. T., Chuo, W. H., Li, S., Wang, T. T., & Lin, C. C. (2017). Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*, 17(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2253-8>
- Lordan, R., Tsoupras, A., Mitra, B., & Zabetakis, I. (2018). Dairy Fats and Cardiovascular Disease: Do We Really Need to be Concerned? *Foods*, 7(3). <https://doi.org/10.3390/foods7030029>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., Meng, Y., Wang, J., Lin, Y., Yuan, J., Xie, Z., Ma, J., Liu, W. J., Wang, D., Xu, W., Holmes, E. C., Gao, G. F., Wu, G., Chen, W., Shi, W., & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8)
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*, 79(5), 727-747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Janssens, W., Jensen, M. E., Kerley, C. P., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., Rees, J. R., Simpson, S., Stelmach, I., Trilok Kumar, G., Urashima, M., Camargo, C. A., Griffiths, C. J., & Hooper, R. L. (2019). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*, 23(2), 1-44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>
- McCartney, D. M., & Byrne, D. G. (2020). Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Ir Med J*, 113(4), 58.
- McCullough, F. S., Northrop-Clewes, C. A., & Thurnham, D. I. (1999). The effect of vitamin A on epithelial integrity. *Proc Nutr Soc*, 58(2), 289-293. <https://doi.org/10.1017/s0029665199000403>
- Meeusen, R., Duclos, M., Foster, C., Fry, A., Gleeson, M., Nieman, D., Raglin, J., Rietjens, G., Steinacker, J., & Urhausen, A. (2013). Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*, 45(1), 186-205. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318279a10a>
- Mochalkin, N. I. (1970). [Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia]. *Voen Med Zh*, 9, 17-21. (Askorbinovaia kislota v kompleksnoi terapii bol'nykh ostroï pnevmoniei.)



- Molina, N., Morandi, A. C., Bolin, A. P., & Otton, R. (2014). Comparative effect of fucoxanthin and vitamin C on oxidative and functional parameters of human lymphocytes. *Int Immunopharmacol*, 22(1), 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.06.026>
- Morton, A. B., Smuder, A. J., Wiggs, M. P., Hall, S. E., Ahn, B., Hinkley, J. M., Ichinoseki-Sekine, N., Huertas, A. M., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Wawrzyniak, N. R., & Powers, S. K. (2019). Increased SOD2 in the diaphragm contributes to exercise-induced protection against ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Redox Biol*, 20, 402-413. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.10.005>
- Mosekilde, L. (2005). Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 62(3), 265-281. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x>
- Motta-Santos, D., Santos, R. A. S., & Santos, S. H. S. (2020). Angiotensin-(1-7) and Obesity: Role in Cardiorespiratory Fitness and COVID-19 Implications. *Obesity*, 28(10), 1786-1786. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/oby.22949>
- Nieman, D. C., Henson, D. A., Austin, M. D., & Brown, V. A. (2005). Immune response to a 30-minute walk. *Med Sci Sports Exerc*, 37(1), 57-62. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000149808.38194.21>
- Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci*, 8(3), 201-217. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009>
- OPAS/OMS. OP-ADSOMDS. Folha informativa - COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). <https://www.paho.org/pt/covid19>
- Palamara, A. T., Nencioni, L., Aquilano, K., De Chiara, G., Hernandez, L., Cozzolino, F., Ciriolo, M. R., & Garaci, E. (2005). Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J Infect Dis*, 191(10), 1719-1729. <https://doi.org/10.1086/429694>
- Park, J. E., & Barbul, A. (2004). Understanding the role of immune regulation in wound healing. *American journal of surgery*, 187(5A), 11S–16S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00296-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00296-4)
- Pedersen, B. K., & Hoffman-Goetz, L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*, 80(3), 1055-1081. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1055>
- Peters, E. M., & Bateman, E. D. (1983). Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. An epidemiological survey. *S Afr Med J*, 64(15), 582-584.
- Prefeitura-RJ. (2020). Prefeitura anuncia fase 5 de flexibilização na cidade. <https://prefeitura.rio/cidade/prefeitura-anuncia-fase-5-de-flexibilizacao-na-cidade/>
- Rhodes, J. M., Subramanian, S., Laird, E., & Kenny, R. A. (2020). Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. In *Aliment Pharmacol Ther* (Vol. 51, pp. 1434-1437). <https://doi.org/10.1111/apt.15777>
- Rodríguez, L., Cervantes, E., & Ortiz, R. (2011). Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int J Environ Res Public Health*, 8(4), 1174-1205. <https://doi.org/10.3390/ijerph8041174>
- Rodríguez-Morales, A. J., MacGregor, K., Kanagarajah, S., Patel, D., & Schlagenhauf, P. (2020). Going global - Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Med Infect Dis*, 33, 101578. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101578>

- Ross, A. C. (1996). Vitamin A deficiency and retinoid repletion regulate the antibody response to bacterial antigens and the maintenance of natural killer cells. *Clin Immunol Immunopathol*, 80(3 Pt 2), S63-72. <https://doi.org/10.1006/clin.1996.0143>
- Scalbert, A., & Williamson, G. (2000). Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*, 130(8S Suppl), 2073s-2085s. <https://doi.org/10.1093/jn/130.8.2073S>
- Scheffer, D. D. L., & Latini, A. (2020). Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1866(10), 165823. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>
- Scholz, J. R., Lopes, M. A. C. Q., Saraiva, J. F. K., & Colombo, F. C. (2020). COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 115, 708-711.
- Shi Yue, Shi Hui, Nieman, D. C., Hu, Q., Yang, L., Liu, T., Zhu, X., Wei, H., Wu, D., Li, F., Cui, Y., & Chen, P. (2019). Lactic Acid Accumulation During Exhaustive Exercise Impairs Release of Neutrophil Extracellular Traps in Mice. *Frontiers in physiology*, 10, 709-709. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00709>
- Simpson, R. J., Campbell, J. P., Gleeson, M., Krüger, K., Nieman, D. C., Pyne, D. B., Turner, J. E., & Walsh, N. P. (2020). Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev*, 26, 8-22.
- Smuder, A. J., Min, K., Hudson, M. B., Kavazis, A. N., Kwon, O. S., Nelson, W. B., & Powers, S. K. (2012). Endurance exercise attenuates ventilator-induced diaphragm dysfunction. *J Appl Physiol* (1985), 112(3), 501-510. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01086.2011>
- Sommer, A., & Vyas, K. S. (2012). A global clinical view on vitamin A and carotenoids. *Am J Clin Nutr*, 96(5), 1204s-1206s. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.034868>
- Souza, F. R., Motta-Santos, D., Santos Soares, D. d., de Lima, J. B., Cardozo, G. G., Pinto Guimarães, L. S., Negrão, C. E., & dos Santos, M. R. (2020). Physical Activity Decreases the Prevalence of COVID-19-associated Hospitalization: Brazil EXTRA Study. *medRxiv*, 2020.2010.2014.20212704. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212704>
- Stiff, A., Trikha, P., Mundy-Bosse, B., McMichael, E., Mace, T. A., Benner, B., Kendra, K., Campbell, A., Gautam, S., Abood, D., Landi, I., Hsu, V., Duggan, M., Wesolowski, R., Old, M., Howard, J. H., Yu, L., Stasik, N., Olencki, T., Muthusamy, N., Tridandapani, S., Byrd, J. C., Caligiuri, M., & Carson, W. E. (2018). Nitric Oxide Production by Myeloid-Derived Suppressor Cells Plays a Role in Impairing Fc Receptor-Mediated Natural Killer Cell Function. *Clin Cancer Res*, 24(8), 1891-1904. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0691>
- Teymoori-Rad, M., Shokri, F., Salimi, V., & Marashi, S. M. (2019). The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*, 29(2), e2032. <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>
- Tian, Y., & Rong, L. (2020). Letter: does vitamin D have a potential role against COVID-19? Authors' reply. In *Aliment Pharmacol Ther* (Vol. 52, pp. 410-411). <https://doi.org/10.1111/apt.15817>
- Timoneda, J., Rodríguez-Fernández, L., Zaragoza, R., Marín, M. P., Cabezuelo, M. T., Torres, L., Viña, J. R., & Barber, T. (2018). Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/nu10091132>
- Ukawa, S., Zhao, W., Yatsuya, H., Yamagishi, K., Tanabe, N., Iso, H., & Tamakoshi, A. (2019). Associations of Daily Walking Time With Pneumonia Mortality Among Elderly Individuals With or Without a Medical History of Myocardial Infarction or Stroke: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol*, 29(6), 233-237. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170341>



- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wong, C. M., Chan, W. M., Yang, L., Chan, K. P., Lai, H. K., Thach, T. Q., Ho, L. M., Lam, T. H., & Peiris, J. S. (2014). Effect of lifestyle factors on risk of mortality associated with influenza in elderly people. *Hong Kong Med J*, 20 Suppl 6, 16-19.
- Woods, J. A., Keylock, K. T., Lowder, T., Vieira, V. J., Zelkovich, W., Dumich, S., Colantuano, K., Lyons, K., Leifheit, K., Cook, M., Chapman-Novakofski, K., & McAuley, E. (2009). Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J Am Geriatr Soc*, 57(12), 2183-2191. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02563.x>
- Wu, D., Lewis, E. D., Pae, M., & Meydani, S. N. (2019). Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Frontiers in immunology*, 9, 3160. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03160>
- Wu, S., Ma, C., Yang, Z., Yang, P., Chu, Y., Zhang, H., Li, H., Hua, W., Tang, Y., Li, C., & Wang, Q. (2016). Hygiene Behaviors Associated with Influenza-Like Illness among Adults in Beijing, China: A Large, Population-Based Survey. *PLOS ONE*, 11(2), e0148448. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148448>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8(4), 420-422. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x)
- Zabetakis, I., Lordan, R., Norton, C., & Tsoupras, A. (2020). COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051466>
- Zheng, J. (2020). SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1678-1685. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>
- Zhong, N. S., Zheng, B. J., Li, Y. M., Poon, Xie, Z. H., Chan, K. H., Li, P. H., Tan, S. Y., Chang, Q., Xie, J. P., Liu, X. Q., Xu, J., Li, D. X., Yuen, K. Y., Peiris, & Guan, Y. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February 2003. *Lancet*, 362(9393), 1353-1358. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14630-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14630-2)
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)