

## COVID-19 e estado nutricional

Joana Araújo<sup>1</sup>, Sarah Warkentin<sup>1</sup>, Andreia Oliveira<sup>1</sup>, Sofia Vilela<sup>1</sup>, Carla Lopes<sup>1,2</sup>, Elisabete Ramos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> EPIUnit - Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

<sup>2</sup> Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses, e Educação Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### *Alimentação e nutrição*

É reconhecido o papel da alimentação na manutenção de estados de saúde e prevenção de doença, contudo não existe evidência de que algum alimento, superalimento ou padrão alimentar específico possa prevenir a infeção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) ou tratar a doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) (1,2). É ainda importante realçar que a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (*European Food Safety Authority* - EFSA) e a Administração de Medicamento e Alimentos dos Estados Unidos (*US Food and Drug Administration* - FDA) indicam que não existe evidência que suporte a transmissão do SARS-CoV-2 pelo consumo de alimentos (3,4). No entanto, reforçam a importância das regras de higiene e de segurança alimentar na manipulação de produtos alimentares.

O efeito da alimentação na saúde raramente se manifesta de forma aguda, isto é, não é esperado que uma mudança alimentar produza efeitos imediatos. No entanto, as escolhas alimentares poderão contribuir para reduzir os efeitos da infeção, na medida em que alguns alimentos e nutrientes têm potencial para melhorar a nossa capacidade de resposta a algumas agressões. Sabe-se que uma alimentação equilibrada e rica em determinados nutrientes, potencia a manutenção de um bom sistema imunitário (5,6), o que pode contribuir para uma melhor capacidade de resposta à doença e melhor prognóstico. Minerais como cobre, folato, ferro, selénio, zinco e vitaminas, nomeadamente A, B6, B12, C e D, são exemplos de nutrientes com potencial para melhorar a resposta do sistema imunitário (5,7). Focando-se especificamente na infeção por SARS-CoV-2, uma recente revisão realizada por Fedele e colegas (8) descreve o papel de vitaminas e minerais na resposta do sistema imunitário e a sua potencial influência na doença causada por SARS-CoV-2, como por exemplo a vitamina C, que tem função imunomoduladora e antioxidante, e o selénio, que também atua como antioxidante e modelador nos processos inflamatórios. Estes nutrientes poderão ser obtidos através de uma alimentação equilibrada e variada, rica em alimentos nutricionalmente mais densos, por exemplo fruta e produtos hortícolas. Por outro lado, são de evitar alimentos com elevado teor de sal. Embora a evidência de uma relação direta entre a ingestão de sal e o funcionamento do sistema imunitário seja escassa, um estudo mostrou que a exposição a uma alimentação com elevado teor de sal reduzia a capacidade de resposta à infeção por *E. coli*, tendo proposto como possível mecanismo a produção de glicocorticóides promovida pelo sal em excesso, e que podem contribuir para reduzir a resposta do sistema imunológico (9).

Sendo a infeção por SARS-CoV-2 uma doença caracterizada por elevados níveis de inflamação sistémica, o potencial pró- e anti-inflamatório dos alimentos e nutrientes tem sido um dos mecanismos discutido como estratégia para conseguir melhorar o nosso bem-estar geral através da alimentação (10,11). Assim, deverão ser privilegiados alimentos com efeito anti-inflamatório, nomeadamente a fruta, as hortícolas e o pescado (12-14). O consumo de peixe pode também

contribuir para minimizar os riscos da COVID-19 pelo seu contributo para a ingestão de ácidos gordos ómega 3, uma vez que, em estudos focados noutros síndromes respiratórios, este nutriente mostrou-se relevante no controlo das citocinas (15). Além do efeito anti-inflamatório, privilegiar estas escolhas alimentares também contribui para um melhor perfil dos fatores de risco cardiovascular, o que vai potenciar uma melhoria do estado geral de saúde (16). A dieta mediterrânica, caracterizada por um maior consumo de fruta, hortícolas, leguminosas, frutos oleaginosos e azeite, incorpora vários benefícios que foram discutidos num editorial sobre a dieta e a doença por COVID-19 (17). Neste editorial, além do potencial anti-inflamatório, foi destacado o seu poder antioxidante, e potenciais propriedades antimicrobianas e imunomoduladoras.

Os frutos oleaginosos (nozes, amêndoas e avelãs) são ricos em fibra e fonte de nutrientes com vários potenciais benefícios, nomeadamente no sistema inflamatório, no controlo glicémico (18,19) e na diminuição do risco cardiovascular (20). Contudo, é importante relembrar que os seus potenciais efeitos benéficos resultam do seu consumo ao natural, isto é, sem adição de sal ou açúcares/mel. Além disso, sendo alimentos de elevado teor calórico, em contexto de confinamento domiciliário do qual provavelmente resulta a redução da atividade física, o seu consumo deve ser cuidado para evitar uma ingestão energética superior ao dispêndio de energia.

A Vitamina D tem sido um dos nutrientes mais discutidos no contexto da pandemia por SARS-CoV-2, nomeadamente porque a sua principal fonte é a síntese cutânea por exposição à luz solar (radiação ultravioleta), o que poderá estar potencialmente condicionado em período de confinamento. Estudos realizados entre adultos nos Estados Unidos (21) e na China (22) encontraram um maior risco de infeção e severidade da doença por COVID-19 em indivíduos com deficiência de Vitamina D. Já outros investigadores, como Hastie *et al.* (23), num estudo com aproximadamente 350 mil amostras de sangue de biobancos em Inglaterra, não encontraram associação. É importante ressaltar que são muitos os fatores que podem condicionar a relação entre os níveis de vitamina D e o prognóstico de doença por SARS-CoV-2, e a atual evidência não suporta a necessidade de suplementação de Vitamina D durante o período de confinamento, com o objetivo de prevenir ou tratar a doença por COVID-19 (24-26). Assim, é importante reforçar as fontes alimentares, nomeadamente os peixes gordos e a gema de ovo (27).

Embora para alguns nutrientes exista suporte científico da sua ação anti-inflamatória e potencialmente protetora a nível do sistema imunitário, não existe contudo nenhuma recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o uso de suplementos minerais ou vitamínicos para combater a COVID-19 (28). Além disto, nenhuma alegação de saúde está aprovada na União Europeia relativamente à capacidade de suplementos alimentares ou vitamínicos/minerais prevenirem ou tratarem infeções por vírus (29).

A hidratação apresenta também um papel importante na manutenção de um bom estado de saúde e no bom funcionamento do organismo. A desidratação está associada a um maior risco de morbidade e mortalidade geral sobretudo nos idosos (30,31). Uma recente revisão sugere que a desidratação nas semanas anteriores ao contato com o vírus SARS-CoV-2 foi um fator de risco para a morbidade e mortalidade pela doença, em especial nas populações mais vulneráveis, como os idosos (32). Estima-se que a desidratação afete cerca de 20 a 30% dos idosos, resultado de alterações fisiológicas que levam a um menor aporte de líquidos e da diminuição da proporção de água no organismo, ao longo da idade, que afeta a capacidade do organismo combater a desidratação e ainda dos seus efeitos (30). Dado que os idosos são o

grupo etário em que os riscos associados à COVID-19 são maiores, é muito importante manter um estado de hidratação adequado, através do consumo de água e de alimentos de origem vegetal ricos em água.

### *Desnutrição*

A desnutrição é definida como um estado que resulta de uma deficiente ingestão ou absorção de nutrientes que condiciona alterações na composição corporal (nomeadamente diminuição na massa livre de gordura) e massa celular corporal, e tem implicações na função física e mental e resultado clínico da doença (33).

Os dados sobre os potenciais efeitos da desnutrição no risco de doença e na letalidade resultam essencialmente de populações mais vulneráveis, quer pela sua situação fisiológica – crianças, grávidas, idosos ou indivíduos com doença – quer pela severidade da desnutrição – países de baixo rendimento. É reconhecido que a fome e a desnutrição severa em crianças aumentam a mortalidade por doenças infecciosas (34). Estudos anteriores mostraram que a desnutrição se associa a uma maior mortalidade em doentes hospitalizados (35,36), assim como a outros indicadores, como um maior tempo de hospitalização e incidência superior de infeções e úlceras de pressão (37), sugerindo que a desnutrição poderá levar a um comprometimento da capacidade do organismo para combater agressões.

Embora ainda não existam dados detalhados sobre o impacto da desnutrição na evolução da COVID-19, a relação entre imunidade e o estado nutricional é bem conhecida, e é razoável esperar uma resposta imune desajustada e um maior risco de prognóstico mais desfavorável da infeção entre os mais desnutridos. Alguns estudos sugerem que deficiências nutricionais, ao reduzirem as defesas imunológicas, podem contribuir para que a doença tenha uma progressão mais desfavorável (38). Liu *et al.* (39) estudaram 141 doentes internados por COVID-19 e verificaram que os doentes com maior risco de desnutrição tinham doença mais severa. Bedock *et al.* (40) avaliaram 114 doentes e, apesar de não terem identificado diferenças estatisticamente significativas, observaram que piores indicadores nutricionais se associavam a desfechos mais desfavoráveis da doença por COVID-19.

Sendo a desnutrição mais prevalente nos indivíduos mais velhos (37,41), grupo que também apresenta maior prevalência de outros fatores de risco, poderá contribuir para o pior prognóstico e maior mortalidade por COVID-19 nesta faixa etária. A perda temporária do paladar (disgeusia) e do olfato (anosmia) são também sintomas descritos em indivíduos infetados com o novo coronavírus SARS-Cov-2 (42,43). Estas alterações fisiológicas estão intimamente relacionadas com os processos da perda de apetite que podem, em particular em populações idosas, promover também a desnutrição.

Por outro lado, algumas das estratégias para tentar controlar a pandemia de COVID-19 — incluindo o distanciamento físico, o encerramento de escolas, as restrições comerciais e os bloqueios nas fronteiras — estão a afetar os sistemas alimentares, perturbando a produção, o transporte e a venda de alimentos nutritivos, frescos e acessíveis. Além do impacto direto nas cadeias de distribuição de alimentos, também afetam a economia, provocando cortes nos rendimentos de muitas famílias. Como consequência, as populações mais vulneráveis veem o acesso a alimentos nutritivos limitado, o que pode contribuir para criar ou agravar situações de nutrição inadequada. Este efeito é particularmente relevante nos países de baixo rendimento,

mas também nas populações mais vulneráveis dos países desenvolvidos. Headey e colegas sugerem que sem uma ação apropriada, a prevalência global de fome nas crianças pode aumentar em 14,3% (44). Além das crianças, as grávidas e os idosos estão entre os grupos populacionais em maior risco de sofrer de desnutrição, mas também de ter consequências mais severas dessa desnutrição (45).

### *Obesidade*

Os primeiros estudos que descreveram a relação entre os fatores de risco para a severidade da COVID-19, nomeadamente os relacionados com a doença cardiovascular, foram publicados em março de 2020. A obesidade é um dos fatores de risco que tem sido estudado como potencial determinante da evolução da infeção por SARS-CoV-2. Dois estudos publicados em março de 2020 reportaram pela primeira vez a relação entre o índice de massa corporal (IMC) e a COVID-19 (46,47). Um estudo avaliou o efeito no risco de infeção comparando casos confirmados com suspeitos negativos, sendo que o valor médio de IMC foi superior nos casos diagnosticados (47). O outro estudo avaliou 30 profissionais de saúde infetados (médicos e enfermeiros) num hospital universitário em Wuhan, mostrando valores mais altos de IMC nos pacientes com maior severidade da doença (46). Adicionalmente, um relatório com a descrição de 196 casos admitidos em unidades de cuidados intensivos (UCI) no Reino Unido reportou uma elevada prevalência de excesso de peso (31,6%) e obesidade (40,1%), no entanto não foi realizada nenhuma comparação com os casos menos severos (48). Posteriormente, a relação entre obesidade e COVID-19 foi sendo cada vez mais investigada e as primeiras revisões sistemáticas sobre o tópico foram publicadas em maio e junho de 2020 (49,50). Embora com a inclusão de poucos estudos, sugeriram que os doentes com COVID-19 e obesidade eram mais severamente afetados pela doença e apresentavam maior necessidade de cuidados médicos avançados. Adicionalmente, Hussain e colegas (51) mostraram, numa revisão sistemática e meta-análise publicada em julho de 2020, que o excesso de peso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) aumentou cerca de 3,7 vezes o risco de mortalidade por COVID-19, comparativamente com doentes que apresentavam um IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>. Várias revisões sistemáticas desde então foram realizadas, sumariando a informação de cada vez mais estudos sobre o tópico, suportando esta associação entre a obesidade (ou IMC mais elevado) e maior severidade e risco de mortalidade nos doentes com COVID-19 (52-60). Por exemplo, Popkin *et al.* (56) avaliou 75 estudos no total das diferentes complicações estudadas, e mostrou que os indivíduos com obesidade apresentaram uma probabilidade 113% superior de hospitalização, 74% superior de admissão nos cuidados intensivos, 69% superior de ventilação mecânica invasiva e 48% superior de morte. Uma revisão mais recente que avaliou 41 estudos, além de suportar os resultados relativamente aos desfechos acima descritos, concluiu ainda que quanto maior o grau de obesidade, maior o risco de exacerbação e mortalidade por COVID-19 (59). Huang e colegas avaliaram adicionalmente 3 estudos que mediram a adiposidade visceral através de tomografia computadorizada e a sua relação com a severidade de COVID-19 (53). Em comparação com os casos não severos, os casos severos de COVID-19 (que necessitaram de hospitalização, internamento nas unidades de cuidados intensivos, ventilação mecânica assistida, ou que resultaram em morte) apresentavam uma maior acumulação de gordura visceral (53).

A relação entre a obesidade e a severidade da COVID-19 não está ainda completamente esclarecida, mas são vários os possíveis mecanismos explicativos. As alterações metabólicas

observadas nos doentes com obesidade, assim como a disfunção imune e a inflamação do tecido adiposo parecem contribuir para as manifestações clínicas mais exacerbadas na doença por COVID-19 (56). Por um lado, a inflamação crónica de baixo grau observada nos indivíduos com obesidade, com aumento de produção de citocinas e do recrutamento de macrófagos e a desregulação do sistema imune, parecem contribuir para uma resposta limitada a infeções, nomeadamente à infeção por SARS-CoV-2 (61-63). Por outro lado, a disfunção endotelial e a rigidez das artérias poderão também favorecer a infeção do endotélio provocada pelo SARS-CoV-2 (61,64). Também as alterações observadas em órgãos específicos nos indivíduos com obesidade poderão contribuir para desfechos mais severos e letais nos doentes com COVID-19. Os indivíduos com obesidade apresentam mais frequentemente alterações cardíacas, e juntamente com o ambiente pró-trombótico observado na obesidade, poderão contribuir para um aumento de eventos cardiovasculares na COVID-19 (61). Adicionalmente, a função pulmonar está frequentemente comprometida nos indivíduos que apresentam obesidade, incluindo a diminuição da capacidade residual funcional, aumento da pressão pleural e redução da complacência pulmonar e da parede torácica, o que irá contribuir para uma progressão clínica desfavorável na COVID-19, caracterizada por infiltrados pulmonares inflamatórios, edema pulmonar e trocas gasosas comprometidas (62). De referir ainda que devido à acumulação de tecido adiposo, que parece ser um local de retenção do vírus pela expressão aumentada da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), poderá ocorrer uma retardação da eliminação do vírus e agravamento da infeção (59,65). Está também descrito que os indivíduos com obesidade poderão apresentar dificuldades respiratórias acrescidas, o que poderá atrasar a procura de cuidados de saúde e explicar a apresentação de doença mais severa (62). Desta forma, todas estas alterações previamente identificadas na obesidade e estudadas em relação a outros desfechos, suportam a maior severidade e mortalidade por COVID-19 nos indivíduos com obesidade. De referir, no entanto, que a obesidade está fortemente relacionada com outros fatores de risco cardiovascular, como por exemplo, a diabetes, a hipertensão arterial, um aumento dos lípidos sanguíneos e doença renal e hepática, que partilham caminhos e mecanismos semelhantes com a obesidade, pelo que o efeito independente desta na doença por COVID-19 pode ser difícil de isolar (56).

Adicionalmente ao estudo da obesidade como fator de prognóstico, isto é, o seu papel na severidade da doença após a infeção, também o papel da obesidade no risco de adquirir a infeção por SARS-CoV-2 foi investigado nas revisões sistemáticas realizadas por Popkin (56) e por Yang (59). A primeira revisão identificou 20 estudos que avaliaram a relação entre obesidade e o risco de testar positivo para a infeção por SARS-CoV-2. Os dados combinados dos 20 estudos mostraram que a probabilidade de teste positivo é superior em cerca de 46% nos indivíduos com obesidade, comparativamente aos que não têm obesidade (56). Na revisão de Yang *et al.* (59), onde apenas foram analisados e combinados 3 estudos sobre a probabilidade de um teste positivo, estimou-se que nos indivíduos com obesidade a probabilidade de ter um resultado positivo era 50% superior à dos não obesos. A análise para diferentes categorias de IMC sugeriu um efeito dose-resposta, com valores superiores de IMC a associar-se a uma maior probabilidade de um teste positivo para a infeção por SAR-CoV-2.

Relativamente à maior probabilidade de um teste positivo nos indivíduos com obesidade, supõe-se que a expressão aumentada da enzima conversora da ACE2 nas membranas celulares, assim como o recetor CD147, podem contribuir para uma maior probabilidade da infeção por SARS-CoV-2, uma vez que o vírus se liga a estes recetores (59,62,66). Não é de descartar, no entanto, que a relação observada entre a obesidade e a probabilidade de infeção se poderá dever a limitações metodológicas, pelo menos em alguns estudos. Por exemplo, em estudos em que o

peso corporal foi determinado no momento da alta hospitalar, em doentes com teste positivo e com teste negativo, este pode não representar o peso (e consequente IMC) pré-internamento (67). Por outro lado, a maioria dos testes são realizados em indivíduos com sintomas (e adicionalmente nos que tiverem contacto direto com casos positivos, em diferentes fases da pandemia), o que pode levar a um viés de diagnóstico. Ou seja, a probabilidade de um teste positivo poderá ser superior em indivíduos com obesidade, uma vez que estes poderão desenvolver sintomatologia com mais frequência e isso condicionar uma maior probabilidade de realizar o teste, em comparação com os indivíduos que não apresentam obesidade.

Desta forma, o estado nutricional, nomeadamente a obesidade mais severa e a desnutrição, pode ter um papel relevante na severidade da COVID-19, embora seja necessário esclarecer se terá um papel direto, ou se o risco é mediado pelas comorbilidades associadas. Relativamente ao papel da obesidade é importante ressaltar adicionalmente que as instituições e associações científicas têm também alertado para a dificuldade de diagnóstico e tratamento da COVID-19 em doentes com obesidade, sobretudo obesidade severa. Nestes casos, o transporte e posicionamento de doentes pode ser mais difícil, a obtenção de imagens de diagnóstico pode ser mais complexa, e em caso de internamento em UCI existirão maiores desafios na entubação dos doentes ou na definição de qual o melhor tratamento (36). A obesidade está atualmente descrita como um dos fatores de risco para a severidade da COVID-19 por entidades internacionais como o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (68) e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (69).

#### *A problemática da obesidade em período de confinamento domiciliário*

A obesidade condiciona um elevado impacto a nível populacional e tem um contributo elevado para a carga global de doença, posicionando-se como um fator de risco considerável para a mortalidade total e para mais anos de vida saudável perdidos (70). Em Portugal, de acordo com informação do último Inquérito Nacional de Alimentação e Atividade Física 2015-2016, aproximadamente 60% dos Portugueses apresentam obesidade ou pré-obesidade e estas prevalências são particularmente elevadas nos indivíduos mais velhos e pertencentes a níveis socioeconómicos mais vulneráveis (71). Numa outra perspetiva, é também importante referir que uma potencial consequência do isolamento profilático com confinamento domiciliário decorrentes da pandemia da COVID-19 é um aumento do peso corporal e da prevalência de pré-obesidade e obesidade. A acontecer, vai intensificar este desafio de saúde pública com o qual se confrontam as sociedades atuais.

Um período de confinamento domiciliário como o que resulta das medidas de contenção da pandemia, além da expectável redução de atividade física, poderá conduzir à desestruturação de horários de refeições e de sono, a mais oportunidades para o consumo de alimentos e ao aumento do stresse emocional, o que poderá levar a uma maior ingestão calórica. Esta combinação – redução do gasto energético e aumento da ingestão – poderá ter como consequência o aumento do peso corporal, o que na generalidade da população não é desejável, dado as atuais elevadas prevalências de pré-obesidade e obesidade na população Portuguesa. Alguns estudos que avaliaram alterações comportamentais (alimentação e atividade física) e a perceção do peso corporal, no período do primeiro confinamento em Portugal (março-abril 2020), mostraram alterações no peso corporal percebido. Segundo os dados do estudo

REACT-COVID, promovido pela Direção-Geral da Saúde (DGS) (72), 26,4% dos indivíduos inquiridos reportou um aumento do peso corporal percebido no período de confinamento, enquanto 16,3% reportou uma diminuição do seu peso. Também os resultados do estudo *Diários de uma Pandemia* (73), uma iniciativa do Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, INESC TEC e Jornal Público, mostram um aumento de peso em 30,0% dos indivíduos e uma diminuição em 12,8%. O aumento de peso foi reportado com maior frequência entre os indivíduos que pertencem a grupos menos favorecidos em termos de escolaridade e rendimento disponível (73).

É por isso fundamental que durante os períodos de confinamento se redobrem os cuidados e sejam incentivadas estratégias que visem melhorar o bem-estar geral e reduzam os riscos para a saúde das populações. É importante o apelo constante para que assumamos um papel ativo sobre o controlo da saúde em tempos de crise social, económica e sanitária, que passa não só por um melhor controlo da pandemia, mas também pela adesão a comportamentos saudáveis que possam contribuir para prevenir outros problemas de saúde.

## Referências

1. The European Food Information Council (EUFIC). Food and coronavirus (COVID-19): what you need to know. 2020; Disponível em: <https://www.eufic.org/en/food-safety/article/food-and-coronavirus-covid-19-what-you-need-to-know>. [Acedido a 5 fevereiro, 2021].
2. British Dietetic Association. There is no diet to prevent Coronavirus. Disponível em: <https://www.bda.uk.com/resource/there-is-no-diet-to-prevent-coronavirus.html>. [Acedido a 29 março, 2020].
3. European Food Safety Authority (EFSA). Coronavirus: no evidence that food is a source or transmission route. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/coronavirus-no-evidence-food-source-or-transmission-route>. [Acedido a 26 março, 2020].
4. US Food and Drug Administration. Food Safety and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.fda.gov/food/food-safety-during-emergencies/food-safety-and-coronavirus-disease-2019-covid-19>. [Acedido a 26 março, 2020].
5. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1).
6. Hachimura S, Totsuka M, Hosono A. Immunomodulation by food: impact on gut immunity and immune cell function. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2018;82(4):584-599.
7. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(8).
8. Fedele D, De Francesco A, Riso S, Collo A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Nutrition*. 2021;81:111016.
9. Jobin K, Stumpf NE, Schwab S, et al. A high-salt diet compromises antibacterial neutrophil responses through hormonal perturbation. *Sci Transl Med*. 2020;12(536).
10. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*. 2019;51(5):794-811.
11. Iddir M, Brito A, Dingeo G, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12(6).
12. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105-1115.
13. Zhu F, Du B, Xu B. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(8):1260-1270.
14. Cabral M, Araujo J, Lopes C, Ramos E. Food intake and high-sensitivity C-reactive protein levels in adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(10):1067-1074.
15. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020;3(1):74-92.
16. Petsini F, Fragopoulou E, Antonopoulou S. Fish consumption and cardiovascular disease related biomarkers: A review of clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(13):2061-2071.
17. Angelidi AM, Kokkinos A, Katechaki E, Ros E, Mantzoros CS. Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19. *Metabolism*. 2021;114:154407.
18. Neale EP, Tapsell LC, Guan V, Batterham MJ. The effect of nut consumption on markers of inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;7(11):e016863.

19. Tindall AM, Johnston EA, Kris-Etherton PM, Petersen KS. The effect of nuts on markers of glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(2):297-314.
20. Alasalvar C, Salvado JS, Ros E. Bioactives and health benefits of nuts and dried fruits. *Food Chem.* 2020;314:126192.
21. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2019722.
22. Luo X, Liao Q, Shen Y, Li H, Cheng L. Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with COVID-19 Incidence and Disease Severity in Chinese People. *J Nutr.* 2021;151(1):98-103.
23. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):561-565.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Covid-19 rapid guideline: vitamin D. 2020; Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>. [Acedido a 5 fevereiro, 2021].
25. The Lancet Diabetes E. Vitamin D and COVID-19: why the controversy? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(2):53.
26. Chakhtoura M, Napoli N, El Hajj Fuleihan G. Commentary: Myths and facts on vitamin D amidst the COVID-19 pandemic. *Metabolism.* 2020;109:154276.
27. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-165.
28. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Mythbusters. 2020; Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>. [Acedido a 5 fevereiro, 2021].
29. European Commission. EU Register of nutrition and health claims made on foods. Disponível em: [https://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/claims/register/public/?event=register.home&CFID=164122&CFTOKEN=499d60256e69a50e-1B4B1481-BD72-2DB7-996EBB1D72951245](https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home&CFID=164122&CFTOKEN=499d60256e69a50e-1B4B1481-BD72-2DB7-996EBB1D72951245). [Acedido a 28 março, 2020].
30. Hooper L, Bunn D, Jimoh FO, Fairweather-Tait SJ. Water-loss dehydration and aging. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:50-58.
31. Miller HJ. Dehydration in the Older Adult. *J Gerontol Nurs.* 2015;41(9):8-13.
32. Stookey JD, Allu PKR, Chabas D, Pearce D, Lang F. Hypotheses about sub-optimal hydration in the weeks before coronavirus disease (COVID-19) as a risk factor for dying from COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;144:110237.
33. Sobotka L, Forbes A. *Basics in clinical nutrition.* Vol 1: Galen; 2019.
34. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013;382(9890):427-451.
35. Leiva Badosa E, Badia Tahull M, Virgili Casas N, et al. Hospital malnutrition screening at admission: malnutrition increases mortality and length of stay. *Nutr Hosp.* 2017;34(4):907-913.
36. Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review [Formula: see text]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):744-758.
37. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas.* 2013;76(4):296-302.
38. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;100:390-393.

39. Liu G, Zhang S, Mao Z, Wang W, Hu H. Clinical significance of nutritional risk screening for older adult patients with COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):876-883.
40. Bedock D, Bel Lassen P, Mathian A, et al. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;40:214-219.
41. Madeira T, Peixoto-Placido C, Sousa-Santos N, et al. Association between living setting and malnutrition among older adults: The PEN-3S study. *Nutrition.* 2020;73:110660.
42. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):889-890.
43. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabc5801.
44. Headey D, Heidkamp R, Osendarp S, et al. Impacts of COVID-19 on childhood malnutrition and nutrition-related mortality. *Lancet.* 2020;396(10250):519-521.
45. Akseer N, Kandru G, Keats EC, Bhutta ZA. COVID-19 pandemic and mitigation strategies: implications for maternal and child health and nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(2):251-256.
46. Liu M, He P, Liu HG, et al. [Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):209-214.
47. Zhu W, Xie K, Lu H, Xu L, Zhou S, Fang S. Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J Med Virol.* 2020;92(9):1525-1532.
48. Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC). ICNARC report on COVID-19 in critical care. Disponível em: <https://www.icnarc.org/About/Latest-News/2020/03/22/Report-On-196-Patients-Critically-Ill-With-Covid-19>. [Acedido a 28 março, 2020].
49. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):655-659.
50. Yang JA-O, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020(1096-9071 (Electronic)).
51. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obesity research & clinical practice.* 2020;14(4):295-300.
52. Földi M, Farkas N, Kiss S, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2020;21(10):e13095.
53. Huang Y, Lu Y, Huang YM, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2020;113.
54. Malik P, Patel U, Patel K, et al. Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalized patients-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):1188-1193.
55. Malik VS, Ravindra K, Attri SV, Bhadada SK, Singh M. Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(33):42115-42123.
56. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews.* 2020;21(11):e13128.
57. Pranata R, Lim MA, Yonas E, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2020.
58. Sales-Peres SHC, de Azevedo-Silva LJ, Bonato RCS, Sales-Peres MC, Pinto A, Santiago Junior JF. Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness and ICU

- admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(5):389-397.
59. Yang J, Tian C, Chen Y, Zhu C, Chi H, Li J. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020.
  60. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;99:47-56.
  61. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E105-e109.
  62. O'Rourke RW, Lumeng CN. Pathways to Severe COVID-19 for People with Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2020.
  63. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9-19.
  64. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418.
  65. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7).
  66. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020;75(11):2829-2845.
  67. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020;49(5):1468-1481.
  68. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk factors and risk groups. Underlying health conditions among severe cases. last update 14/10/2020; Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>. [Acedido a 8 fevereiro, 2021].
  69. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19. People with Certain Medical Conditions. Disponível em: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html). [Acedido a 8 fevereiro, 2021].
  70. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
  71. Oliveira A, Araujo J, Severo M, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in Portugal: comprehensive results from the National Food, nutrition and physical activity survey 2015-2016. *BMC Public Health*. 2018;18(1):614.
  72. Direção-Geral da Saúde. REACT-COVID - Inquérito sobre Alimentação e Atividade Física em contexto de contenção social. Lisboa: Direção-Geral da Saúde. 2020; Disponível em: [https://nutrimento.pt/activeapp/wp-content/uploads/2020/06/React\\_covid\\_inqueritosobrealimentacaoeatividadefisicaemcontextocontecaosocial.pdf](https://nutrimento.pt/activeapp/wp-content/uploads/2020/06/React_covid_inqueritosobrealimentacaoeatividadefisicaemcontextocontecaosocial.pdf). [Acedido a 8 fevereiro, 2021].
  73. Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto. Diários de uma Pandemia. Alimentação, atividade física e peso corporal no período de confinamento domiciliário. Porto: ISPUP e INESC TEC, com o apoio do jornal PÚBLICO. 2020; Disponível em: <http://asset.youoncdn.com/ab296ab30c207ac641882479782c6c34/c26a613db4c46b43331704a651b1ba6d.pdf>. [Acedido a 8 fevereiro, 2021].