



Exercício Físico Como Aliado Profilático Contra a COVID-19: Uma Hipótese Envolvendo o Receptor Toll-Like 7

Exercise as a prophylactic ally against covid-19: a hypothesis involving the Toll-Like Receptor 7

Diogo Martins Ribeiro¹
Mariléia Chaves Andrade²

RESUMO

Objetivo: Investigar a potencial relação entre o Receptor Toll-like 7 (TLR7) e o exercício físico na resposta imune contra a COVID-19. **Método:** Trata-se de uma revisão bibliográfica fundamentada por estudos originais em Língua Inglesa, indexados na base de dados PubMed e publicados entre 2006 e maio de 2022. **Resultados:** Evidências sugerem que o TLR7 é importante no processo imunológico inicial contra a COVID-19, pois é responsável no processo de ativação das células dendríticas plasmocitóides e produção de Interferons Tipo I (IFN-I), que estão relacionados à atenuação da gravidade da doença. Além disso, mutações de perda de função do TLR7 e a diminuição da resposta do IFN-I estão associadas ao agravamento da COVID-19. Embora nenhum estudo tenha avaliado diretamente a relação entre exercício físico e TLR7 em casos de COVID-19, evidências disponíveis sugerem que o exercício físico pode provocar alterações na expressão de TLR7, indicando um novo tema para investigação. **Conclusões:** Novos estudos são necessários para esclarecer os efeitos dos exercícios físicos sobre o TLR7 e seu potencial nas defesas antivirais contra a COVID-19, considerando

¹ Centro Universitário FAEMA – UNIFAEMA, Ariquemes – RO, Brasil. Diodoadmr@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8345-753X>

² Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES, Montes Claros, Minas Gerais (MG), Brasil. Marileia.andrade@unimontes.br. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-7331>

Recebido em	Aceito em	Publicado em
15-05-2022	26-04-2023	XX-05-2023

especificidades como intensidade do exercício, modalidade do exercício, duração da sessão de treinamento ou programa de exercícios, população avaliada ou outras possíveis variáveis.

Palavras-chave: Exercício físico; COVID-19; Imunidade inata; SARS-CoV-2; TLR7.

ABSTRACT

Objective: To investigate the potential relationship between Toll-like Receptor 7 (TLR7) and physical exercise in the immune response against COVID-19. **Method:** This is a literature review based on original studies in English, indexed in the PubMed database and published between 2006 and May 2022. **Results:** Evidence suggests that TLR7 is important in the initial immunological process against COVID-19, as it is responsible for the activation of plasmacytoid dendritic cells and the production of Type I Interferons (IFN-I), which are related to the attenuation of disease severity. In addition, loss-of-function mutations of TLR7 and decreased IFN-I response are associated with the worsening of COVID-19. Although no study has directly evaluated the relationship between physical exercise and TLR7 in COVID-19 cases, available evidence suggests that physical exercise can provoke changes in TLR7 expression, indicating a new topic for investigation. **Conclusions:** New studies are needed to clarify the effects of physical exercise on TLR7 and its potential in antiviral defenses against COVID-19, considering specificities such as exercise intensity, exercise modality, duration of training session or exercise program, evaluated population or other possible variables.

Key Words: Physical exercise; COVID-19; Innate immunity; SARS-CoV-2; TLR7.

INTRODUÇÃO

Em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) ou MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), a expressão tardia de Interferons Tipo I (IFN-I) em células da mucosa pulmonar, induzida pela alta replicação inicial desses vírus, pode levar à complicação do quadro clínico devido à ocorrência de desregulação imune em cascata da imunidade inata¹⁻³. Há um aumento na produção e

liberação de moléculas pró-inflamatórias, gerando um influxo de monócitos-macrófagos e liberação de diversos mediadores inflamatórios, contribuindo para a robustez do infiltrado celular, gerando inflamação exuberante e imunopatologia pulmonar grave¹⁻⁴, principal disfunção em pacientes com prognóstico desfavorável grave na COVID-19^{5,6}. Após a interação dos PRR (*Pattern Recognition Receptors*) com antígenos derivados de patógenos, classificados como PAMPS (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), ocorre ativação de sinalização em cascata envolvendo vários fatores de transcrição nuclear, como o MyD88 (*Myeloid differentiation primary response 88*), associado à produção de IFN-I e ativação de NFκB (*Fator Nuclear Kappa B*), que induz sequencialmente a transcrição de citocinas pró-inflamatórias na COVID-19⁷ e outros coronavírus⁸. Através de uma família de receptores expressos em vários tipos celulares IFNAR (*IFN α/ Receptor*), o IFN-I ativa a via de sinalização intracelular envolvendo STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), promovendo a transcrição de genes estimulados pelo IFN (ISG, *Interferon-Stimulated Genes*), uma complexa rede de eventos relacionados ao controle de infecções por patógenos. Em resumo, a ação de citocinas, IFNs e ISGs limita a replicação viral, desencadeando e melhorando a apresentação de antígenos, bem como atuando sobre as células T e B para desencadear respostas imunes adaptativas⁹.

Diante da situação global da pandemia, associada a sua gravidade e impactos na saúde, comércio e economia mundial, pesquisadores do mundo inteiro se mobilizaram a investigar métodos profiláticos e terapêuticos contra a COVID-19. No campo da saúde física, evidências indicam que exercícios físicos praticados regularmente e em intensidade moderada são associados à redução da gravidade e mortalidade por infecções virais e doenças respiratórias¹⁰⁻¹². Níveis mais elevados de exercício físico regular são relacionados à menor mortalidade, hospitalização e menor gravidade dos sintomas em pacientes com COVID-19^{13,14}. Além disso, intervenções específicas baseadas em exercícios demonstraram melhorar a função imunológica¹⁵ e a recuperação após a COVID-19^{16,17}. Embora os mecanismos subjacentes ao efeito protetor do exercício físico ainda não sejam totalmente compreendidos, um de seus efeitos sobre a imunidade diz respeito à ativação da imunidade inata¹⁸⁻²⁰. Particularmente, o exercício parece induzir a ativação de receptores moleculares como o TLR7²¹⁻²⁵, localizado intracelularmente no endossomo²⁶. Esse achado é relevante, uma vez que o TLR7 é fundamental

na indução de reações imunes antivirais iniciais mediadas por IFN- I^{26} , como SARS-CoV 1,27 , MERS-CoV 2,28 e SARS-CoV- $2^{6,29,30}$.

Durante a última década, experimentos *in vitro*, *in vivo* e em modelos animais estão surgindo para investigar o papel do TLR7 nas propriedades anti-inflamatórias do exercício, mostrando resultados controversos. Uma lição aprendida com a situação real da pandemia é a necessidade de abordagens holísticas 31 , o que pode incluir os exercícios como parte de um panorama terapêutico contra a COVID-19.

Nesse sentido, estudos que investiguem a relação entre exercícios físicos e fortalecimento da imunidade, analisando o impacto em seus vários elementos, são fundamentais para o incremento do conhecimento nessa complexa e importante rede de interações que fomenta a imunidade do organismo.

Este estudo teve como objetivo revisar estudos originais que investigam os efeitos positivos dos exercícios físicos sobre a imunidade inata antiviral, com ênfase no TLR7, considerando a hipótese do potencial profilático dos exercícios contra a COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de revisão bibliográfica fundamentada em estudos originais, em Língua Inglesa, publicados em periódicos indexados na base de dado PubMed, sendo considerados para seleção apenas artigos originais, publicados em períodos distintos em função da combinação dos descritores, a citar: de 2020 a 5 de maio de 2022 para “TLR7 and COVID-19”, “TLR-7 and COVID-19”, “TLR7 and SARS-CoV-2” e “TLR-7 and COVID-19”; de 2006 a 2022 para “TLR7 and exercise”, “TLR-7 and exercise”, “TLR7 and aerobic exercise”, “TLR-7 and aerobic exercise”, “TLR7 and resistance exercise” e “TLR-7 and resistance exercise”. Justifica-se o último período temporal devido ao PubMed marcar o ano de 2006 como o período mais antigo, de acordo com as combinações escolhidas. A busca foi realizada com os descritores associados aos indexadores booleanos “OR” e “AND”.

Foram excluídos estudos que não estivessem em Língua Inglesa, apresentassem apenas resumo, fossem incompatíveis com os períodos temporais citados nos critérios de inclusão, não fossem originais ou fossem incompatíveis com a temática proposta.

RESULTADOS

O número (N) de itens selecionados é apresentado na Tabela 1, de acordo com as combinações dos descritores.

Tabela 1. Quantificação e seleção de estudos originais de acordo com a combinação de descritores

Combinações	N itens encontrados	N itens após excluir duplicados	N itens remanescentes após exclusão justificada	N de itens selecionados
TLR7; COVID-19	126	115	15	21
TLR-7; COVID-19	22			
TLR7; SARS-CoV-2	105			
TLR-7; SARS-CoV-2	18			
TLR7; exercise	13	12	6	
TLR-7; exercise	5			
TLR7; aerobic exercise	12			
TLR-7; aerobic exercise	5			
TLR7; resistance exercise	3			
TLR-7; resistance exercise	0			

As Tabela 2, 3, 4 e 5 descrevem os estudos selecionados de acordo com a combinação de descritores, mostrando autor(es), população ou amostra avaliada, idade média ou faixa etária e delineamento metodológico. Cada tabela destaca, respectivamente, estudos em modelo animal, estudos *in vitro*, estudos de característica observacional e estudos *in vivo*.

Tabela 2. Quantificação e seleção de estudos em modelo animal

Autoria	População/amostra	Idade (média) ou faixa etária	Desenho metodológico
Yano <i>et al.</i> (2010)	Ratos	Não se aplica	Estudo randomizado controlado
Salvi <i>et al.</i> (2021)	Ratos	Não se aplica	<i>In vitro</i> e <i>In vivo</i>

Em menor número, experimentos em modelo animal (Tabela 2) dedicaram-se a avaliar os efeitos imunológicos causados por exercício adjacente à administração de um agonista do TLR7 (N=1) e melhor entender a fisiopatologia da COVID-19 (N=1).

Em menor número, experimentos em modelo animal (Tabela 2) dedicaram-se a avaliar os efeitos imunológicos causados por exercício adjacente à administração de um agonista do TLR7 (N=1) e melhor entender a fisiopatologia da COVID-19 (N=1).

Tabela 3. Quantificação e seleção de estudos com experimentos *in vitro*

Autoria	População/amostra	Idade (média) ou faixa etária	Desenho metodológico
Bortolotti <i>et al.</i> (2021)	Células Vero E6 do tecido epitelial do rim de <i>Chlorocebus aethiops</i> , Células de fibroblasto de pulmão humano MRC-5, células Calu-3 de adenocarcinoma de pulmão humano	Não se aplica	<i>In vitro</i>
Severa <i>et al.</i> (2021)	Células mononucleares do sangue periférico; Linha de células epiteliais de carcinoma de pulmão Calu-3	Não se aplica	<i>In vitro</i>
Van der Sluis (2022)	pDCs baseadas em células tronco manipuladas com tecnologia CRISPR	Não se aplica	<i>In vitro</i>

A Tabela 3 apresenta estudos com experimentos *in vitro* (N=3), especialmente dedicados ao entendimento da fisiopatologia do SARS-CoV-2. Com o mesmo objetivo, estudos de caso, caso-controle e um único estudo observacional são apresentados na Tabela 4, os quais compõem o maior grupo de estudos selecionados (N=9).

Tabela 4. Quantificação e seleção de estudos: caso-controle, estudo de caso e estudo observacional

Autoria	População/amostra	Idade (média) ou faixa etária	Desenho metodológico
Abolhassani <i>et al.</i> (2022)	Criança com COVID-19 grave	7 anos de idade	Relato de Caso
Alseoudy <i>et al.</i> (2022)	Pacientes com pneumonia associada à COVID-19 e grupo controle com homens e mulheres com idade equivalente	Média geral de 60 anos de idade (grupo não-controle). Faixa não <18 anos.	Caso-controle
Minashkin <i>et al.</i> (2022)	Pacientes com COVID-19 em diferentes graus de severidade e pessoas com contato regular ou prolongado com casos de COVID-19	Faixa de 21 a ≥80 anos de idade	Caso-controle
El-Hefnawy <i>et al.</i> (2022)	Pacientes com COVID-19 em diferentes graus de severidade e grupo controle incluindo homens e mulheres com idade equivalente	38.24 ± 8.42 anos de idade – grupo não-controle; 38.68 ± 9.86 – grupo controle. Faixa de 18 a 50 anos de idade	Caso-controle
Fallerini <i>et al.</i> (2021)	Homens com COVID-19 grave e oligossintomáticos	<60 anos de idade	Caso-controle
Van der Made <i>et al.</i> (2020)	Homens jovens	26.25 anos de idade	Relato de caso
Pessoa <i>et al.</i> (2021)	Crianças com COVID-19 grave e previamente diagnosticadas com Anemia Falciforme	Três pacientes com 15, 6 e 1 ano e 5 meses de idade, respectivamente	Caso-controle
Pessoa <i>et al.</i> (2021)	Criança com hepatite associada à COVID-19	5 anos de idade	Relato de caso
Asano <i>et al.</i> (2021)	Homens com COVID-19 grave; homens com sintomas leves e assintomáticos	52.9 e 38.7 anos de idade (faixa de 0.5 a 99 anos e 1.3 a 102 anos, respectivamente)	Estudo observacional

Por último, a Tabela 5 apresenta aqueles estudos que adotaram experimentos *in vivo* com objetivo de avaliar os efeitos da prática de exercícios sobre o TLR7 (N=5) e melhor entender a fisiopatologia da COVID-19 (N=2).

Tabela 5. Quantificação e seleção de estudos *in vivo*

Autoria	População/amostra	Idade (média) ou faixa etária	Desenho metodológico
Nickel <i>et al.</i> (2011)	Homens fisicamente ativos (recreacionistas e atletas)	40± 6, 40± 6 e 40± 7 anos de idade	Ensaio Clínico Controlado
Nickel <i>et al.</i> (2012)	Homens fisicamente ativos (recreacionistas e atletas)	40± 6, 40± 6 e 40± 7 anos de idade	Ensaio Clínico Controlado
Zheng <i>et al.</i> (2015)	Jovens praticantes de Badminton	20.8± 2.1	Ensaio Clínico Controlado
Lackermair (2017)	Homens fisicamente ativos (atletas)	40.8± 9 anos de idade	Ensaio Randomizado Controlado
Perkins <i>et al.</i> (2020)	Jovens fisicamente ativos e adultos sêniores fisicamente ativos em longo prazo	25± 1, 74± 1, 75± 2 e 75± 1 anos de idade	Ensaio Clínico Controlado
Solanich <i>et al.</i> (2021)	Homens com COVID-19 grave	38 anos de idade	Ensaio Clínico
Mantovani <i>et al.</i> (2022)	Homens jovens com COVID-19 grave apresentando mutações de perda de função do TLR-7	<60 anos de idade	Ensaio Clínico Multicêntrico

DISCUSSÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE TLR7 E COVID-19

O uso *in vitro* e *in vivo* de duas sequências ricas em guanina e uracila, associadas ao genoma do ssRNA (*Positive-sense single-stranded RNA*) do SARS-CoV-2, mostra um efeito imunoestimulatório sobre a molécula TLR7 endossômica e a via MyD88, indicando o complexo TLR7/MyD88 como mecanismo de ativação de células dendríticas plasmocitóides (pDCs), importantes produtoras primárias de IFN-I em resposta à infecção por SARS-CoV-2⁶. Severa *et al.* (2021)³² evidenciam a indução da produção de IFN-I por pDCs via TLR7 com estimulação de células mononucleares do sangue periférico usando antígenos do SARS-CoV-2, desencadeando inibição da replicação viral *in vitro* e potencial ação contra a gravidade da COVID-19. A função de pDCs no reconhecimento do RNA do SARS-CoV-2 é mostrada por Van der Sluis *et al.* (2022)³³ em experimento cuja pDCs foram produzidas a partir de células tronco manipuladas com tecnologia CRISPR, incitando reação antiviral em cascata envolvendo o complexo TLR7/MyD88. Verificou-se *in vitro* a inibição da replicação do SARS-CoV-2 em

células Calu-3 (células epiteliais de câncer de pulmão) devido à atividade de IFN-I. Bortolotti et al (2021)³⁴ também observaram a indução *in vitro* de IFN-I, conforme mediação por TLR7 via NFκB, ao ser aplicado antígenos de SARS-CoV-2 isolado em modelo de cultura celular contendo células Calu-3 e células MRC-5 (células de fibroblasto de pulmão humano).

Não obstante, mutações que levam à perda de função do TLR7, com diminuição da expressão do mRNA do TLR7 em células mononucleares do sangue periférico e a consequente baixa resposta do IFN-I, possibilitaria o agravamento da COVID-19, suportando o TLR7 como componente importante no processo imunológico inicial contra a COVID-19³⁵. Em consonância, há indícios de associação entre COVID-19 grave ou crítica e mutações no gene recessivo do TLR7 ligado ao cromossomo X, identificadas em pacientes do sexo masculino com idades entre 7 a 71 anos (média de 34,4 anos)³⁶. De acordo com a análise do perfil de expressão gênica em células mononucleares do sangue periférico de pacientes do sexo masculino entre 32 e 66 anos de idade (média de 56,5 anos), as mutações missense do TLR7, resultantes da codificação de aminoácidos incorretos, também estão associadas à COVID-19 grave devido à redução da expressão do mRNA do TLR7 e à baixa resposta do IFN-I³⁷. Esses achados foram replicados em homens com idade entre 30 e 45 anos (média de 38 anos)³⁸. Análise de polimorfismo genético também indica uma relação estatisticamente significativa entre uma variante polimórfica no gene do TLR7 e suscetibilidade ao agravamento da COVID-19, considerando amostras de DNA de pacientes com formas clínicas variadas de COVID-19 e indivíduos que tiveram contato regular ou prolongado com casos de COVID-19³⁹. Essa suscetibilidade tem sido observada em outros estudos referentes à análise de polimorfismo genético^{40,41}. Estudo de Mantovani *et al.* (2022)⁴² indica mutações de perda de função, hipomórficas e hipofuncionantes do TLR7 como decisivas no agravamento da COVID-19. Em contraposição, os autores demonstram que o uso de imiquimode para estimulação de células mononucleares do sangue periférico pode conferir aumento na atividade antiviral em pacientes com mutações hipomórficas e hipofuncionantes do TLR7, fenômeno não observado em pacientes com mutações de perda de função.

À parte, Abolhassani *et al.* (2022)⁴³ identificaram uma mutação hemizigótica no gene do TLR7 em um paciente de 7 anos diagnosticado com COVID-19 grave e Ataxia-Telangiectasia. No entanto, conforme relatado pelos autores, essa doença autoimune é possivelmente dissociada da COVID-19 grave, uma vez que outros pacientes assintomáticos ou

com doença moderada, também diagnosticados com Ataxia-Telangiectasia, não apresentaram mutações no gene do TLR7. Em pacientes jovens com anemia falciforme e polimorfismo no gene do TLR7, o agravamento da COVID-19 parece estar relacionado a ambas as condições⁴⁴. Em outro relato, envolvendo hepatite associada à COVID-19, sugere-se que o polimorfismo no gene do TLR7 tenha possível relação no agravamento da COVID-19 em um paciente de 5 anos de idade⁴⁵.

No geral, a patogenicidade do SARS-CoV-2 está associada à perda de função no gene TLR7, adversidade de baixa incidência, registrada especialmente em homens e evidenciada como condição determinante para o agravamento da COVID-19 em qualquer idade³⁵⁻⁴⁵.

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O TLR7

Estudo de Nickel *et al.* (2011)²¹ indica, independentemente da composição corporal, aumento na expressão gênica e produção proteica de TLR7 em células mononucleares do sangue periférico, após programa constituído por 10 semanas de exercícios aeróbicos e treinamento intervalado aplicados a corredores recreacionistas magros, corredores recreacionistas obesos e atletas magros (idade média geral de 40 ± 6 anos), a um volume de treinamento de $<40\text{km/semana}$ aos primeiros grupos e $>55\text{km/semana}$ ao último. No entanto, os autores sublinham a inalteração na expressão gênica e proteica de MyD88, portanto não houve indicação de ativação da via de sinalização do TLR7 após o programa de treinamentos.

Referente aos efeitos agudos do exercício, Nickel *et al.* (2012)²² demonstraram que a prática de uma maratona implica em redução na expressão de mRNA do TLR7 em células mononucleares do sangue periférico de atletas magros, magros não-atletas fisicamente ativos e obesos não atletas fisicamente ativos (idade média geral de 40 ± 6 anos). Essa alteração é associada com a redução na expressão proteica do TLR7 após 24 horas da atividade e significativa suprarregulação da expressão de mRNA, em relação à linha de base, também em 24 horas. Em consonância, Lackermair *et al.* (2017)²³ observaram a redução da expressão de mRNA do TLR7 em células mononucleares do sangue periférico de homens (idade média geral de 40.8 ± 9) participantes de uma maratona, porém significativa regeneração de TLR7 em 72 horas após a atividade. Registros sobre a expressão de TLR7 não diferiram significativamente quando comparadas quatro faixas etárias: 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos e 50-59 anos.

Não obstante, os autores avaliaram, sobre a mesma amostra populacional, os efeitos do treinamento moderado 4 semanas previamente à maratona, incluindo-se o consumo de polifenóis, e observaram aumento na expressão de mRNA do TLR7 após esse período. A expressiva alteração registrada no estudo relaciona-se à suplementação prévia com polifenóis, portanto o impacto isolado do exercício físico sobre o TLR7 pode ser subjetivo.

O aumento na expressão de TLR7 e MyD88 em células mononucleares do sangue periférico também foi demonstrado por Zheng *et al.* (2015)²⁴ em jovens homens e mulheres com idade média de 20.8 ± 2.1 , conforme prática regular de 2 horas de badminton com 5 minutos de descanso a cada 30 minutos, 3 vezes por semana, caracterizada no estudo como exercício moderado. Há indicação do aumento na expressão independentemente da estimulação por antígeno microbiano e é sugerido aumento na funcionalidade imunológica contra patógenos. Ressalta-se que o estudo não cita o período de coleta e análise dos elementos.

Além do mais, efeitos agudos dos exercícios resistidos sobre o TLR7 foram registrados por Perkins *et al.* (2020)²⁵, a partir de treino consistindo em 3 séries de 10 repetições a 70% de 1 RM, 2 minutos de descanso entre séries. Participaram grupos de homens com idade média de 25 ± 1 , 74 ± 1 , 75 ± 2 e 75 ± 1 anos, respectivamente classificados como jovens praticantes de exercício, adultos seniores praticantes de exercícios vigorosos, adultos seniores praticantes de exercícios mais leves e adultos seniores saudáveis não praticantes de exercícios (controle). Não foi identificada alteração significativa na expressão de TLR7 em nenhum dos grupos.

Quanto aos efeitos do exercício físico em modelo animal (ratos), redução na expressão de IFN- α (subtipo de IFN-I) no plasma sanguíneo é demonstrada após estímulo do exercício físico extenuante conjuntamente à administração de imidazoquinolina R-848 TLR7⁴⁶, impossibilitando a sequência *downstream* do TLR7 e a adequada funcionalidade imunológica antiviral.

A expressão ou supressão de TLR7 pode ser influenciada pela dose de exercício. A supressão de TLR7 é um efeito agudo após a prática de exercícios físicos extenuantes, principalmente aeróbicos e de longa duração, ocorrendo suprarregulação após várias horas. Enquanto isso, o exercício moderado parece não causar expressão ou supressão de TLR7 após uma sessão de treinamento de resistência relativamente curta, e uma possível expressão é indicada após um protocolo de badminton. A supressão de TLR7 indicaria uma "janela de oportunidade" para infecção viral, sugerindo que uma pessoa que pratica exercícios extenuantes

e prolongados pode ser mais suscetível à infecção por SARS-CoV-2 até o período em que o nível de TLR7 atinge sua linha de base. No entanto, as evidências que suportam esta última hipótese não são claras e ainda existem perspectivas contrastantes^{47,48}. Portanto, requer uma investigação mais aprofundada.

LIMITAÇÕES

Um dos fatores limitantes do presente estudo se refere à busca em uma única base de dados, o PubMed, a qual foi adotada pelos autores devido ser de fácil acesso e de uso consistente pela comunidade científica. Além disso, é uma base de dados que apresentou um número de resultados satisfatório para o processo de seleção dos itens. Para conhecimento dos autores, durante o período temporal descrito na seção “Metodologia”, as bases de dados Scielo e LILACS não apresentaram artigos indexados relacionados à temática proposta, conforme busca dos descritores mencionados na mesma seção. Outras bases de dados, como a Web of Science e Scopus podem ser exploradas para expandir o número de resultados compatíveis com a temática proposta. Outro fator limitante a ser mencionado é a escassez de estudos originais envolvendo as respostas do TLR7 após exposição aos exercícios. Poucos estudos originais disponíveis sobre o tema não permite uma síntese robusta dos resultados.

CONCLUSÃO

Evidências consistentes apontam o TLR7 como um elemento fundamental na defesa antiviral contra o SARS-CoV-2. Por outro lado, a relação entre exercício físico e esse importante receptor ainda não está clara devido à escassez de estudos nessa área. É necessário investigar o impacto do exercício sobre o TLR7 considerando fatores como a intensidade, a modalidade, a duração do treinamento, a população avaliada, além de outras possíveis variáveis. Para avançar nesse campo de pesquisa, mais estudos são imprescindíveis tanto para compreender melhor a relação entre exercício físico e o TLR7 quanto para avaliar a efetividade de intervenções baseadas em exercício no combate à COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. 10.1016/j.chom.2016.01.007.
2. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3625-3639. 10.1172/JCI126363.
3. Hatton CF, Botting RA, Dueñas ME, Haq IJ, Verdon B, Thompson BJ et al. Delayed induction of type I and III interferons mediates nasal epithelial cell permissiveness to SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2021;12(1):7092. 10.1038/s41467-021-27318-0.
4. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):139–141. 10.1016/j.chom.2016.01.012.
5. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25-32. 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
6. Salvi V, Nguyen HO, Sozio F, Schioppa T, Gaudenzi C, Laffranchi M et al. SARS-CoV-2-associated ssRNAs activate inflammation and immunity via TLR7/8. *JCI Insight*. 2021;6(18). 10.1172/jci.insight.150542.
7. Khanmohammadi S, Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(5):2735-2739. 10.1002/jmv.26826.
8. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 2016;14:523-534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.
9. Snell LM, Mcgaha TL, Brooks DG. Type I Interferon in Chronic Virus Infection and Cancer. *Trends Immunol*. 2017;38(8):542-557. 10.1016/j.it.2017.05.005.
10. Nieman DC Henson DA; Austin MD, Brown VA. Immune response to a 30-minute walk. *Med Sci Sports Exerc*, 2005;37(1):57-62. 10.1249/01.mss.0000149808.38194.21.
11. Nieman DC. COVID-19: A tocsin to our aging, unfit, corpulent, and immunodeficient society. *J Sport Health Sc*. 2020;9(4):293-301. 10.1016/j.jshs.2020.05.001.
12. Laddu DR, Lavie CJ, Phillips SA, Arena R. Physical activity for immunity protection: Inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;64:102-104. 10.1016/j.pcad.2020.04.006.
13. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Martínez BJ Sánchez-Alcaraz et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329. 10.3390/ijerph18105329.
14. Jimeno-Almazán A, Martínez-Cava A, Buendía-Romero Á, Franco-López F, Sánchez-Agar JÁ, Sánchez-Alcaraz BJ et al. Relationship between the severity of persistent symptoms, physical fitness, and cardiopulmonary function in post-COVID-19 condition. A population-based analysis. *Intern Emerg Med*. 2022;1-10. 10.1007/s11739-022-03039-0.
15. Baker FL, Smith KA, Zuniga TM, Batatinha H; Niemi GM, Pedlar CR et al. Acute exercise increases immune responses to SARS CoV-2 in a previously infected man. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18. 10.1016/j.bbih.2021.100343.

16. Rodríguez-Blanco C; Bernal-Utrera C, Anarte-Lazo E, Saavedra-Hernandez M, De-La-Barrera-Aranda E, Serrera-Figallo MA et al. Breathing exercises versus strength exercises through telerehabilitation in coronavirus disease 2019 patients in the acute phase: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2022;36(4):486-497. 10.1177/02692155211061221.
17. Halabchi F, Selk-Ghaffari M, Tazesh B, Mahdaviani B. The effect of exercise rehabilitation on COVID-19 outcomes: a systematic review of observational and intervention studies. *Sport Sci Health.* 2022;1-19. 10.1007/s11332-022-00966-5.
18. Martin SA, Pence BD, Woods JA. Exercise and Respiratory Tract Viral Infections. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37(4):157–164. 10.1097/JES.0b013e3181b7b57b.
19. Woods JA, Hutchinson NT, Powers SK, Roberts WO, Gomez-Cabreza MC, Radak Z et al. The COVID-19 pandemic and physical activity. *Sports Medicine and Health Science.* 2020;2(2):55-64. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.05.006>.
20. Nieman DC. Exercise Is Medicine for Immune Function: Implication for COVID-19. *Curr Sports Med Rep.* 2021;20(8):395-401. 10.1249/JSR.0000000000000867.
21. Nickel T, Hanssen H, Emslander I, Drexel V, Hertel G, Schmidt-Trucksass A et al. Immunomodulatory Effects of Aerobic Training in Obesity. *Mediators of Inflamm.* 2011;1–10. 10.1155/2011/308965.
22. Nickel T, Emslander I, Sisic Z, David R, Schmaderer C, Marx N et al. Modulation of dendritic cells and toll-like receptors by marathon running. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(5):1699–1708. 10.1007/s00421-011-2140-8.
23. Zheng Q, Cui G, Chen J; Gao H, Wei Y, Uede T et al. Regular exercise enhances the immune response against microbial antigens through up-regulation of toll-like receptor signaling pathways. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(2):735-46. 10.1159/000430391.
24. Lackermair K, Scherr J, Waidhauser G, Methe H, Hoster E, Nieman DC et al. Influence of polyphenol-rich diet on exercise-induced immunomodulation in male endurance athletes. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(10):1023–1030. 10.1139/apnm-2017-0063.
25. Perkins RK, Lavin KM, Raue U, Jemiolo B, Trappe SW, Trappe TA. Effects of aging and lifelong aerobic exercise on expression of innate immune components in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(6):1483-1492. 10.1152/jappphysiol.00615.2020.
26. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014;5:461. 10.3389/fimmu.2014.00461.
27. Cervantes-Barragan L, Zust R, Weber F, Spiegel M, Lang KS, Akira S et al. Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon. *Blood.* 2006;109(3):1131–1137. 10.1182/blood-2006-05-023770.
28. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38:1-9. 10.12932/AP-200220-0772.
29. Moreno-Eutimio MA, López-Macías C, Pastelin-Palacios R. Bioinformatic analysis and identification of single-stranded RNA sequences recognized by TLR7/8 in the SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV genomes. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):226-229. 10.1016/j.micinf.2020.04.009.
30. Shaath H, Vishnubalaji R, Elkord E, Alajez NM. Single-Cell Transcriptome Analysis Highlights a Role for Neutrophils and Inflammatory Macrophages in the Pathogenesis of Severe COVID-19. *Cells.* 2020;9(11):2374. 10.3390/cells9112374.

31. Faghy MA; Arena R, Stoner L, Haraf RH, Josephson R, Hills PA et al. The need for exercise sciences and an integrated response to COVID-19: A position statement from the international HL-PIVOT network. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022;67:2-10. 10.1016/j.pcad.2021.01.004.
32. Severa M, Diotti RA, Etna MP, Rizzo F, Fiore S, Ricci D et al. Differential plasmacytoid dendritic cell phenotype and type I Interferon response in asymptomatic and severe COVID-19 infection. *PLoS Pathog.* 2021;17(9). 10.1371/journal.ppat.1009878.
33. Van Der Sluis RM; Cham LB, Gris-Oliver A, Gammelgaard KR, Pedersen JG, Idorn M et al. TLR2 and TLR7 mediate distinct immunopathological and antiviral plasmacytoid dendritic cell responses to SARS-CoV-2 infection. *EMBO J.* 2022;41(10). 10.15252/embj.2021109622.
34. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Schiuma G, Beltrami S, Strazzabosco G et al. TLR3 and TLR7 RNA Sensor Activation during SARS-CoV-2 Infection. *Microorganism.* 2021;9(9):1820. 10.3390/microorganisms9091820.
35. Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Van Den Heuvel G; Mantere T, Kersten S et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):663-673. 10.1001/jama.2020.13719.
36. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Renkilaraj MRLM et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol.* 2021;6(62). 10.1126/sciimmunol.abl4348.
37. Fallerini C, Daga S, Mantovani S, Benetti E, Picchiotti N, Francisci D et al. Association of Toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: findings from a nested case-control study. *Elife.* 2021;10. 10.7554/eLife.67569.
38. Solanich X, Vargas-Parra G, Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Antolí A et al. Genetic screening for TLR7 variants in young and previously healthy men with severe COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719115>.
39. Minashkin MM, Grigortsevich N, Kamaeva AS, Barzasona VV, Traspov AA, Godkov MA et al. The Role of Genetic Factors in the Development of Acute Respiratory Viral Infection COVID-19: Predicting Severe Course and Outcomes. *Biomedicines.* 2022;10(3):549. 10.3390/biomedicines10030549.
40. Alseoudy MM, Elgamal M, Abdelghany DA, Borg AM, El-Mesery A, Elzeiny D et al. Prognostic impact of toll-like receptors gene polymorphism on outcome of COVID-19 pneumonia: A case-control study. *Clin Immunol.* 2022;235. 10.1016/j.clim.2022.108929.
41. El-Hefnawy S, Eid HA, Mostafa RF, Soliman S, Omar TA, Azmy RM. COVID-19 susceptibility, severity, clinical outcome and Toll-like receptor (7) mRNA expression driven by TLR7 gene polymorphism (rs3853839) in middle-aged individuals without previous comorbidities. *Gene rep.* 2022;27. 10.1016/j.genrep.2022.101612.
42. Mantovani S, Daga S, Fallerini C, Baldassarri M, Benetti E, Picchiotti N et al. Rare variants in Toll-like receptor 7 results in functional impairment and downregulation of cytokine-mediated signaling in COVID-19 patients. *Genes Immun.* 2022;23(1):51-56. 10.1038/s41435-021-00157-1.
43. Abolhassani H, Vosughimotlagh A, Asano T, Landegren N, Boisson B, Delavari S et al. X-Linked TLR7 deficiency underlies critical covid-19 pneumonia in a male patient

- with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol.* 2022;42(1):1-9. 10.1007/s10875-021-01151-y.
44. Pessoa NL, Diniz LMO, Andrade AS, Kroon EG, Bentes AA, Campos MA. Children with sickle cell disease and severe COVID-19 presenting single nucleotide polymorphisms in innate immune response genes - a case report. *EJHaem.* 2021a;3(1):199-202. 10.1002/jha2.325.
45. Pessoa NL, Bentes AA, Carvalho AL, Silva TBS, Alves PA, Reis EVS et al. Case report: hepatitis in a child infected with SARS-CoV-2 presenting toll-like receptor 7 Gln11Leu single nucleotide polymorphism. *Virologia J.* 2021b;18(1):180. 10.1186/s12985-021-01656-3.
46. Yano H, Ushida M, Nakai R, Ishida K, Kato Y, Kawanishi N et al. Exhaustive exercise reduces TNF- α and IFN- α production in response to R-848 via toll-like receptor 7 in mice. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110:797–803. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1560-1>.
47. Campbell JP, Turner JE. Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. *Front Immunol.* 2018;9:648. 10.3389/fimmu.2018.00648.
48. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019;8(3):201-217. 10.1016/j.jshs.2018.09.009.