

Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; COVID-19; Obesidade; Hiperandrogenismo; Resistência à insulina; Dislipidemia

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.

2. Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva, Cuiabá, MT, Brasil.

3. Universidade de Cuiabá, Cuiabá, MT, Brasil.

Conflitos de interesse:

Publicação compartilhada na Rev Endocr Metab Disord. 2022;23(2):251-64. doi: 10.1007/s11154-022-09715-y.

Autor correspondente:

Sebastião Freitas de Medeiros
Rua Quarenta e Nove, 2.367, 78060-900, Cuiabá, MT, Brasil
de.medeiros@terra.com.br

*O artigo "Riscos de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos" é a versão traduzida do trabalho intitulado "Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship", publicado na Rev Endocr Metab Disord. 2022;23(2):251-64. doi: 10.1007/s11154-022-09715-y.

Autorização (versão original):

Springer Nature journal authors are free to reproduce their published article in whole or in part, in any other type of work written by the Author. You are permitted to republish your work in an alternative journal. However, please make sure to check your embargo – you may contact your journal/editor for further information.

Como citar:

Medeiros SF, Medeiros MA, Carvalho AB, Yamamoto AK, Yamamoto MM. Riscos de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Femina. 2022;50(10):631-40.

Riscos de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

Risks of SARS-CoV-2 and COVID-19 infection in women with polycystic ovary syndrome

Sebastião Freitas de Medeiros^{1,2}, Matheus Antônio Souto de Medeiros², Anna Bethany da Silva Carvalho², Ana Karine Lin Winck Yamamoto^{2,3}, Márcia Marly Winck Yamamoto²

RESUMO

Esta revisão narrativa teve como objetivo avaliar possíveis riscos da associação entre a infecção por SARS-CoV-2 (causa da COVID-19) e as características metabólicas e endócrinas frequentemente encontradas em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos (SOP). A COVID-19 é mais grave em indivíduos com obesidade, *diabetes mellitus*, dislipidemia e hipertensão arterial. Como essas condições são comorbidades comumente associadas à SOP, foi hipotetizado que mulheres com SOP teriam maior risco de adquirir COVID-19 e desenvolver formas clínicas mais graves da doença. Considerando vários estudos epidemiológicos, a presente revisão mostra que mulheres com SOP têm risco 28% a 50% maior de serem infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 em todas as idades e que, nessas mulheres, a COVID-19 está associada a maiores taxas de hospitalização, morbidade e mortalidade, especialmente naquelas com alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios, hiperandrogenemia e aumento do tecido adiposo visceral. Os mecanismos que explicam o maior risco de infecção por COVID-19 em mulheres com SOP são considerados.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 pode ser mais grave e acarretar maiores taxas de mortalidade em pacientes com comorbidades, como alterações hormonais, *diabetes mellitus*, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia.⁽¹⁻³⁾ Entre as alterações endócrinas, o hiperandrogenismo, a insuficiência adrenal e o hipertireoidismo podem facilitar a aquisição da infecção e estar associados a formas clínicas mais graves da doença. A síndrome dos ovários policísticos (SOP), diagnosticada em 5% a 20% das mulheres em idade reprodutiva,⁽⁴⁻⁶⁾ caracterizada por hiperandrogenismo (70%-80%), é frequentemente acompanhada de obesidade (29%-70%), intolerância à glicose (30%-40%), resistência à insulina (RI) (18%-48%), *diabetes mellitus* (4%-26%), dislipidemia (70%-75%), hipertensão arterial (5%-25%), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (34%-70%) e inflamação crônica de baixo grau (20%-27%).⁽⁷⁻⁹⁾ Esse espectro de achados clínicos e laboratoriais na SOP implica maior risco para o acometimento de

COVID-19 nas formas mais graves.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Este texto atualiza o conhecimento atual sobre o tema.

MÉTODOS

Esta revisão narrativa teve como objetivo identificar possíveis conexões entre a gravidade da COVID-19, os fenótipos da SOP e as comorbidades associadas. Foram identificadas as publicações mais relevantes nos últimos dois anos nas bases de dados PubMed, Web of Science e Google Scholar. A busca foi ampliada recuperando citações bibliográficas dos artigos obtidos. De modo isolado, ou em combinação, os detratores “SOP e SARS-Coronavírus”, “SOP e COVID-19”, “obesidade e COVID-19”, “hiperandrogenismo e COVID-19”, “IR e COVID-19”, “dislipidemia e COVID-19” foram utilizados na busca.

PREVALÊNCIA, FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO DA COVID-19

Dados epidemiológicos mostram que a COVID-19 é mais frequente em homens do que em mulheres e em idosos do que em crianças.⁽¹³⁾ A taxa mundial de letalidade varia de 2,0%⁽¹⁴⁾ a 7,2%.^(15,16) Atualmente, estima-se que a COVID-19 já tenha acometido mais de 258 milhões de indivíduos em todo o mundo, acarretando mais de 5 milhões de mortes.⁽¹⁷⁾ As crianças representam 7% a 27% de todos os casos de COVID-19, mas apenas 1,2% a 4,2% das hospitalizações.^(18,19) Portadores assintomáticos respondem pelas taxas de prevalência viral mal definidas; no entanto, essa taxa é estimada em 35%.⁽²⁰⁾ Soropositividade nos indivíduos assintomáticos testados foi estimada em 4,6% nos EUA, variando de 1,1% a 14,2%.⁽²¹⁾ Entre as idades de 18 e 44 anos, a proporção é de cerca de quatro a cinco casos não diagnosticados para cada caso diagnosticado de COVID-19.^(21,22) A taxa geral de sequelas é de 0,30 a 0,43; entre aqueles que requerem hospitalização, é de 0,52.⁽²³⁾

O período médio de incubação da COVID-19 é de cinco a seis dias, e os sintomas da COVID-19 variam de indivíduos totalmente assintomáticos a pacientes com sintomas de resfriados comuns, queda na saturação de oxigênio, disfunção pulmonar e morte.⁽¹⁹⁾ A idade avançada está associada a maior risco de sintomas persistentes, tais como fadiga, dispnéia, insônia, artralgias e problemas de memória.^(22,23) Vale ressaltar que o Centro de Controle de Doenças dos EUA lista cerca de 25 anormalidades clínico-laboratoriais associadas ao aumento da prevalência de COVID-19, entre elas: câncer, *diabetes mellitus*, imunossupressão, doenças cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade, gravidez, tabagismo, doença hepática e hipertensão arterial.⁽²⁴⁾

Para entrar nas células, a proteína S spike do SARS-CoV-2 requer dois receptores enzimáticos: o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e o da serina 2 transmembrana protease (TMPRSS2).⁽²⁵⁾ Apesar de a COVID-19 ter incidência menor em indivíduos mais

jovens e do sexo feminino, várias comorbidades facilitam a infecção por SARS-CoV-2 e podem aumentar o risco de COVID-19 nessas populações.⁽⁷⁾ A COVID-19 é mais grave em pacientes com hipertensão, doença cardíaca, doença pulmonar, doença renal crônica e doença hepática.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Além disso, várias condições endócrinas foram associadas a maior frequência de COVID-19. O hiperandrogenismo pode facilitar a infecção por SARS-CoV-2 e, por esse motivo, a SOP aumenta o risco de COVID-19 em quase 30%, mesmo após ajuste para índice de massa corporal (IMC), idade e alteração na regulação da glicose.⁽¹²⁾ A associação entre SOP e COVID-19 foi recentemente examinada, e esta revisão traduz e repercute esses achados.⁽²⁹⁾

Parece que a probabilidade de aquisição e a gravidade da COVID-19 é ligeiramente maior nos homens, e as diferenças imunológicas e hormonais entre homens e mulheres podem explicar esse fenômeno.⁽³⁰⁻³⁶⁾ Os efeitos dos níveis de androgênios na expressão de ACE2 e TMPRSS2 podem explicar as diferenças de gênero na gravidade da doença.^(31,32,37-39) Por outro lado, o estradiol – e possivelmente a progesterona – pode proteger as mulheres.⁽⁴⁰⁾ Os estrogênios promovem a produção de citocinas anti-inflamatórias, aumentam o número de células T e B auxiliares, resultando, assim, em maior produção de anticorpos e favorecendo a migração de macrófagos e monócitos para os tecidos infectados.⁽³⁶⁾ Além disso, as mulheres, quando comparadas com os homens, têm respostas imunes mais robustas na eliminação da carga viral.⁽⁴¹⁾

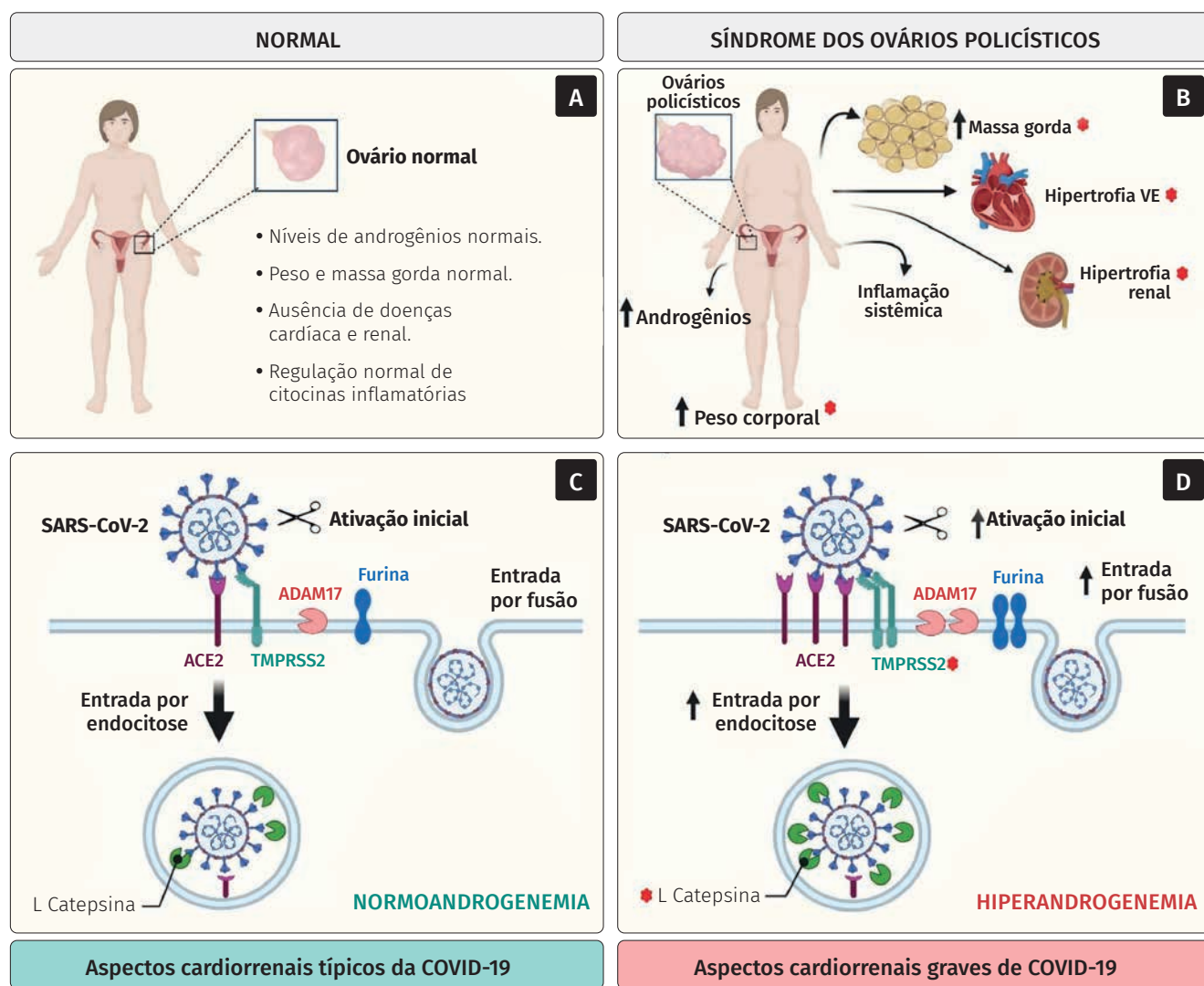
Além dos esteroides sexuais, a obesidade, a dislipidemia, a RI e o *diabetes mellitus* também modulam ou pioram a COVID-19.^(42,43) A obesidade, caracterizada por hipóxia do tecido adiposo, resulta em aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. O tecido adiposo também é, ao mesmo tempo, alvo e reservatório do SARS-CoV-2.⁽⁴⁴⁾ Na obesidade, os riscos de hospitalização e óbito são três vezes maiores.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ A dislipidemia é uma das comorbidades mais comuns que pioram a COVID-19. Duas metanálises mostraram que, mesmo controlando idade e sexo, a dislipidemia aumenta a gravidade da COVID-19.^(43,48,49) Pacientes com *diabetes mellitus* têm maior suscetibilidade a infecções, e a infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos diabéticos está associada mais frequentemente a resultados adversos.⁽⁵⁰⁾ Como a hiperglicemia participa da patogênese e dos desfechos das infecções respiratórias,⁽⁵¹⁾ quando infectadas com vírus respiratórios as pacientes com diabetes podem apresentar cargas virais mais altas.^(50,52,53)

Certas endocrinopatias, como disfunção tireoidiana, disfunção adrenal e hiperandrogenismo, estão relacionadas ao aumento da suscetibilidade à COVID-19 e à maior gravidade das manifestações clínicas.^(4,54,55) Parece haver um efeito direto do coronavírus na glândula tireoide, mas poucos dados sobre a relação entre a infecção por COVID-19 e a disfunção da tireoide estão disponíveis.^(55,56) Disfunção tireoidiana foi relatada em 11% dos indivíduos

hospitalizados com COVID-19, sendo tireotoxicose em 94%, hipotireoidismo manifesto em 6% e hipertireoidismo subclínico em 14%.⁽⁵⁴⁾ Com base nos níveis de TSH, hipertireoidismo foi identificado em 20% e hipotireoidismo em 5% dos pacientes hospitalizados.⁽⁵⁴⁾ Em relação aos pacientes com diagnóstico prévio de hipertireoidismo tratados com medicamentos antitireoidianos, o risco de agranulocitose se sobrepõe ao da COVID-19, e a solicitação de hemograma é recomendada na suspeita de infecção.⁽⁵⁴⁾ A insuficiência adrenal pode aumentar o risco de COVID-19 devido à função anormal de neutrófilos e células *natural killer* (NK).⁽⁵⁷⁾ Parece que a COVID-19 promove degeneração e

necrose das células corticais adrenais mediante um efeito citopático do vírus.⁽⁵⁸⁾ No caso de suspeita de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com insuficiência adrenal, a dosagem de hidrocortisona deve ser rapidamente ajustada.⁽⁵⁸⁾ É importante ressaltar que não é fácil alcançar concentrações fisiológicas de cortisol em pacientes com insuficiência adrenal e COVID-19. Pacientes com doença de Cushing também podem ter maior risco de COVID-19 e manifestações graves.^(4,59,60)

Em geral, a resposta imune antiviral comprometida ao SARS-CoV-2 em homens foi atribuída aos níveis de androgênios.⁽⁶¹⁾ Por outro lado, nas mulheres, o



ADAMH: desintegrina metalopeptidase domínio 17; ACE2: enzima conversora de angiotensina 2; TMPRSS2: serina protease 2 transmembrana.

Tradução e reprodução com permissão de Creative Commons Attribution License.

Fonte: Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. Clin Endocrinol. 2018;89(6):683-99.⁽⁶⁸⁾ Reza S, Huffman AM, Basnet J, Yanes Cardozo LL, Romero DG. Cardiac and renal SARS-CoV-2 viral entry protein regulation by androgens and diet: implications for polycystic ovary syndrome and COVID-19. Int J Mol Sci. 2021;22(18):9746.⁽⁶⁹⁾

Figura 1. Mecanismos propostos para explicar o maior risco de ocorrência de eventos cardiorrenais graves em mulheres com SOP, quando comparadas com mulheres normais. Painéis A e B: mulheres com SOP apresentam aumento do peso corporal e da massa gordurosa e hipertrofia nas respostas cardíaca e renal, quando comparadas com mulheres normais. Painéis C e D: níveis de androgênios regulam de modo diferente a expressão de proteases proteicas e receptores TMPRSS2 e ACE2 nas células cardíacas e renais, facilitando a entrada do vírus SARS-CoV-2 nessas células

hipoestrogenismo por ovariectomia ou o tratamento com antiestrogênios parecem aumentar a morbidade e a mortalidade. Esses dados sugerem efeito protetor do estrogênio⁽⁶¹⁻⁶³⁾ e efeito deletério dos androgênios.⁽⁶⁰⁾

COVID-19 E SOP

Em mulheres em idade reprodutiva, a prevalência de SOP varia de 5% a 20%,^(4,5) dependendo da idade, etnia e critérios utilizados para o diagnóstico.⁽¹⁰⁾ Os critérios de Rotterdam com a subclassificação de fenótipos da SOP são atualmente recomendados.⁽⁶⁴⁾ Assim, mulheres com SOP apresentam quatro fenótipos de acordo com a presença ou ausência de hiperandrogenismo, oligo/anovulação, amenorreia e morfologia de ovário policístico (PCOM) pela ultrassonografia. Esses fenótipos podem estar associados a proporções variadas de comorbidades como obesidade (38%-88%), hipertensão arterial (5%-25%), intolerância à glicose (30%-40%), RI (30%-70%), dislipidemia (70%-75%), DHGNA (24%-55%) e esteato-hepatite não alcoólica (44%). No entanto, as características clínicas mais importantes da SOP são hiperandrogenemia, obesidade visceral e RI.⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾

Estudos epidemiológicos sugerem que mulheres com SOP são mais suscetíveis a infecções do que mulheres sem SOP. A incidência bruta de COVID-19 foi constatada em 18,1 por 1.000 pessoas-ano entre mulheres com SOP e em 11,9 por 1.000 pessoas-ano entre aquelas sem SOP.^(11,12) Um estudo de base populacional no Reino Unido, incluindo mais de 21.000 pacientes com SOP, com idade média de 39 anos, constatou que as pacientes com SOP têm um risco 51% maior de COVID-19. Esse risco diminuiu para 28% após o ajuste para idade, IMC e outras variáveis de confusão.⁽¹¹⁾ Apesar de serem jovens e do sexo feminino, as pacientes com SOP têm a desvantagem de apresentar comorbidades que podem aumentar os riscos de COVID-19 na forma grave (Figura 1).^(68,69)

A RI associada a hiperinsulinemia, ganho de peso e obesidade aumenta a esteroidogênese e o hiperandrogenismo. Em conjunto, esses fatores são frequentes na SOP e explicam ser mais prevalente a associação entre SOP e infecção por SARS-CoV-2.⁽⁶⁹⁾ Além disso, as características endócrinas e imunológicas da SOP levam à disfunção imunológica e a um estado inflamatório crônico de baixo grau.⁽⁶⁹⁾ Em adição, os níveis de vitamina D são baixos e negativamente associados a várias comorbidades na SOP e também à COVID-19.⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾

ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19 NOS VÁRIOS FENÓTIPOS DA SOP E COMORBIDADES ASSOCIADAS

Como já afirmado, a relevância clínica dos fenótipos da SOP é baseada na presença ou ausência de anovulação, hiperandrogenemia, obesidade, hiperinsulinemia e inflamação crônica de baixo grau, risco variável para

diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e doença cardiovascular.⁽⁷⁵⁾ A prevalência dessas condições na SOP varia entre as populações.^(10,76) Em outras palavras, a importância clínica da COVID-19 em mulheres com SOP pode estar associada ao fenótipo.

SOP com hiperandrogenismo

Os níveis de testosterona, frequentemente aumentados em pacientes com SOP,^(10,76) inibem a imunidade e controlam a expressão de TMPRSS2 e ACE2, facilitando a penetração viral nas células de vários tecidos.^(34,38,39,60,62,77) Assim, os androgênios favorecem a infecção por SARS-CoV-2^(38,39,77-81) em humanos e em modelos animais.⁽⁷⁷⁾ Além da maior suscetibilidade ao vírus SARS-CoV-2, as mulheres com fenótipo hiperandrogênico da SOP apresentam sintomas mais pronunciados do que as mulheres com SOP e níveis normais de androgênios.⁽⁸²⁾ O papel da hiperandrogenemia na gravidade da COVID-19 tem suporte nos benefícios dos antiandrogênios contra manifestações graves da COVID-19.^(7,34)

SOP com obesidade

Os principais fatores contribuintes para o desenvolvimento de formas clínicas mais graves de COVID-19 na obesidade são a disfunção respiratória associada,^(83,84) superexpressão de ACE2 nos adipócitos, inflamação crônica e hiperativação do sistema imunológico.^(45,85,86) Indivíduos com IMC acima de 30 kg/m² têm maior risco de morte por COVID-19,^(84,87) mesmo após o controle para idade e sexo.^(88,89) Além disso, a obesidade está associada à RI, levando a respostas imunes amplificadas.^(90,91) Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, células NK e células T invariáveis associadas às mucosas também estão implicados na patogênese da COVID-19.^(85,92,93) A elevação da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) pró-inflamatória e a hiperinsulinemia aumentam o risco de COVID-19 na obesidade.⁽⁹⁴⁾ A DPP-4 pode interagir com o domínio S1 da glicoproteína viral do SARS-CoV-2, permitindo que o vírus entre nas células com maior facilidade.^(94,95) A coexistência de hipoventilação e apneia do sono na SOP, associada à obesidade, compromete a função respiratória.⁽⁹⁶⁾ Consequentemente, a obesidade está associada a maior gravidade, pior prognóstico e aumento das taxas de tromboembolismo e mortalidade por COVID-19 na SOP.^(16,96-98) A expressão de ACE2 também é maior tanto no tecido adiposo subcutâneo como no tecido adiposo visceral na SOP, facilitando a entrada do SARS-CoV-2 na célula.⁽⁹⁹⁾

SOP com RI ou diabetes mellitus

Existem vários mecanismos pelos quais a disglícemia aumenta a suscetibilidade à COVID-19 grave.^(99,100) Esses incluem maior afinidade ou ligação do SARS-CoV-2 aos receptores ACE2 na célula e aumento da expressão

de ACE2 por meio da atividade reduzida da ADAMTS 17 como consequência da hiperinsulinemia.^(101,102) Há também redução da eliminação viral, regulação positiva de ACE2 por meio do bloqueio do sistema renina-angiotensina e redução da função das células T com fagocitose defeituosa dos neutrófilos, monócitos e macrófagos.⁽¹⁰³⁾ Há também maior suscetibilidade à hiperinflamação⁽⁸⁸⁾ e níveis aumentados de DPP-4.⁽⁹⁴⁾ A disglucemia também ativa a plasmina e a trombina, levando a um estado de hipercoagulabilidade.^(98,104-109) Finalmente, a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 pode danificar as células β -pancreáticas, sobrecarregando o efeito protetor do sistema renina-angiotensina, resultando em RI e aumento da internalização do SARS-CoV-2.^(110,111) A resposta imune alterada em estados hiperglicêmicos é mediada pela inibição da proliferação de linfócitos e pelo comprometimento das funções de macrófagos e neutrófilos.⁽¹¹²⁾

Como alterações do metabolismo dos carboidratos são encontradas em 30% a 70% das mulheres com SOP, essas condições são marcadores clínicos úteis de COVID-19 mais grave nessas mulheres.⁽¹¹³⁾ Também na SOP, a RI está associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e níveis mais elevados de expressão da ACE2.⁽¹¹⁴⁾ Parece que a metformina, frequentemente usada em mulheres com SOP com RI, tem efeitos antivirais mediados pela ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato, modificando o receptor ACE2 e bloqueando a entrada de SARS-CoV-2 nas células.⁽¹¹⁵⁾ Deve-se notar que, na presença de desidratação acentuada e insuficiência renal na COVID-19 grave, a metformina deve ser descontinuada.⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾ Na associação da SOP com DM2 e COVID-19, podem-se usar inibidores da DPP-4; no entanto, a insulina é o tratamento de escolha.^(101,116)

SOP com dislipidemia

A dislipidemia aumenta a gravidade e a mortalidade da COVID-19.⁽¹¹⁷⁾ Níveis mais baixos de lipoproteína de colesterol de alta densidade impedem a estimulação do transporte reverso de colesterol dos compartimentos periféricos para o fígado, a modulação do sistema imunológico e o controle de infecções. Estudos anteriores mostraram que níveis mais baixos de colesterol total e de lipoproteína de colesterol de baixa densidade foram associados ao aumento da gravidade da COVID-19.^(43,118) Os investigadores relataram ainda que a hipercolesterolemia estimula a resposta inflamatória e aumenta a mortalidade por COVID-19.⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾ Apesar de várias publicações apoiarem o maior risco de COVID-19 em pacientes dislipidêmicos, estudos mais robustos são necessários.⁽⁴³⁾

Mulheres com SOP têm risco aumentado de hiperlipidemia, DHGNA e obesidade central, condições fortemente associadas ao hiperandrogenismo.^(118,121) Essas alterações estão associadas a maior taxa de hospitalização por COVID-19.⁽¹²⁰⁾ Em cerca de 5% dos pacientes

com COVID-19, a hiperlipidemia pode estar presente.⁽¹²²⁾ Relatórios anteriores já tinham associado diferentes infecções por SARS com dislipidemia.^(121,123) Além disso, o tratamento com estatinas mediado por seus efeitos imunomoduladores pode reduzir a gravidade e a mortalidade da doença em pacientes com dislipidemia.^(49,124) Existem ainda relatos da eficácia do tratamento com estatinas contra algumas infecções virais.^(124,125) O tratamento da infecção por COVID-19 com estatinas em mulheres dislipidêmicas com SOP deve ser examinado.

SOP com hipertensão arterial

Apesar dos dados limitados, a hipertensão é considerada um dos fatores de risco mais críticos para a COVID-19. A perda de ACE2 pela ligação do SARS-CoV-2 pode deslocar o sistema para maior expressão de angiotensina II, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com vasoconstrição, retenção de sódio, estresse oxidativo, fibrose e aumento nos níveis basais de angiotensina (1-7).^(34,126,127) A taxa de hipertensão em pacientes acometidos com COVID-19 varia de 10% a 34%.⁽¹²⁸⁾ Mulheres com SOP têm pressão arterial mais alta do que mulheres sem SOP, particularmente aquelas com níveis séricos de androgênios aumentados,^(10,129) resultando em ativação do sistema renina-angiotensina nessas pacientes.^(78,127,129) Pacientes com hipertensão arterial com ou sem SOP têm um risco de morte por COVID-19 três a quatro vezes maior.^(130,131) É importante notar que os bloqueadores da enzima conversora de angiotensina atenuam o risco de COVID-19 em pacientes hipertensas.^(128,132,133)

SOP com inflamação crônica de baixo grau

O risco de COVID-19 é alto em indivíduos com condições preexistentes que prejudicam a resposta imune e amplificam as respostas pró-inflamatórias. Portanto, qualquer condição que envolva um estado inflamatório crônico pode predispor o paciente a adquirir SARS-CoV-2 e desenvolver COVID-19 na forma mais grave.⁽¹³⁴⁾ A inflamação pode estar associada a IMC elevado, obesidade, hipertensão arterial e diabetes.⁽¹³⁵⁾ A condição inflamatória preexistente na SOP torna essas mulheres mais suscetíveis à ativação das vias pró-inflamatórias em resposta às infecções,⁽¹³⁵⁾ independentemente da massa gorda total.⁽¹³⁶⁾ A obesidade central na SOP com adipócitos disfuncionais está associada a superprodução de citocinas pelo tecido adiposo⁽⁹⁾ e estado inflamatório crônico,⁽¹⁰⁾ favorecendo a COVID-19 em mulheres com SOP.⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾

SOP com deficiência de vitamina D

A vitamina D influencia as respostas imunes inatas e adaptativas e inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias dos macrófagos em resposta a vários tipos de

vírus.^(71,139) Níveis mais baixos de vitamina D têm sido associados a alteração do sistema imunológico e maior risco de COVID-19.⁽¹⁴⁰⁾ Como cerca de 60% das mulheres com SOP apresentam algum grau de deficiência de vitamina D,⁽¹⁴¹⁾ presume-se que uma diminuição nos níveis dessa vitamina predispõe essas pacientes a um risco de COVID-19 mais grave.⁽¹³⁹⁾ Na SOP, os níveis diminuídos de vitamina D estão associados a fatores ligados aos painéis sistêmicos de citocinas derivadas de macrófagos.^(69,70,142) A suplementação de vitamina D demonstrou ser capaz de reduzir o risco de COVID-19 por comprometimento da maturação dos macrófagos e diminuição dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias.⁽¹³⁹⁾

CONCLUSÃO

A COVID-19 tem sido consistentemente relatada como mais grave e fatal na presença de comorbidades. Enquanto a idade jovem e o sexo feminino parecem ser fatores de proteção, a obesidade, a DM2 e a hipertensão arterial são fatores predisponentes significativos. O estado inflamatório crônico de baixo grau é o componente central que associa essas condições subjacentes aos maus resultados da COVID-19. Considerando que o estado inflamatório crônico é encontrado em quase 30% das pacientes com SOP, a terapia da COVID-19 deve ser adaptada para mulheres com a síndrome. Algumas disfunções endócrinas também facilitam a infecção por SARS-CoV-2 e colaboram para a gravidade da COVID-19. O hiperandrogenismo presente em 80% das pacientes com SOP inibe a imunidade e controla a expressão de TMPRSS2 e ACE2, facilitando a invasão viral nas células. A prescrição de antiandrogênios parece ter efeito benéfico nas manifestações da COVID-19. A obesidade, principal fator contribuinte para a COVID-19 grave, está associada a respostas imunes amplificadas, aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, níveis mais altos de DPP-4 e hiperinsulinemia. Como a obesidade é encontrada em 30% a 70% das mulheres com SOP, a infecção por SARS-CoV-2 na SOP requer tratamento específico para a RI coexistente. A prescrição de metformina para essas pacientes parece modificar o receptor ACE2 e bloquear a entrada do SARS-CoV-2 nas células. Por outro lado, a hipercolesterolemia também parece aumentar a gravidade da infecção por COVID-19 e a dislipidemia, encontrada em dois terços das mulheres com SOP, e está intimamente associada ao hiperandrogenismo e à obesidade central. Por sua vez, a hipercolesterolemia estimula a resposta inflamatória e aumenta a taxa de mortalidade por COVID-19. As estatinas podem modular a inflamação e as respostas imunes; seu uso na COVID-19 em mulheres com SOP precisa ser investigado. É plausível concluir que a associação entre infecção por COVID-19 e SOP resulta em manifestações clínicas mais graves. Assim, protocolos específicos para o atendimento dessas mulheres devem ser desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

1. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(1):e84-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.059
2. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):803-15. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z
3. Guarnotta V, Ferrigno R, Martino M, Barbot M, Isidori AM, Scaroni C, et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):703-14. doi: 10.1007/s11154-020-09598-x
4. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-62. doi: 10.1210/jc.2003-031122
5. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-51. doi: 10.1093/humrep/dep399
6. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111(8):607-13. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00948-2
7. Ruan X, Dai Y. Study on chronic low-grade inflammation and influential factors of polycystic ovary syndrome. *Med Princ Pract.* 2009;18(2):118-22. doi: 10.1159/000189809
8. de Medeiros SF, Rodgers RJ, Norman RJ. Adipocyte and steroidogenic cell cross-talk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2021;27(4):771-96. doi: 10.1093/humupd/dmab004
9. de Medeiros SF, Yamamoto MM, Souto de Medeiros MA, Barbosa BB, Soares JM, Baracat EC. Changes in clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome with advancing age. *Endocr Connect.* 2020;9(2):74-89. doi: 10.1530/EC-19-0496
10. Kyrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med.* 2020;18(1):220. doi:10.1186/s12916-020-01697-5
11. Alahmadi AA. The common pathological factors between polycystic ovary syndrome and COVID-19 infection: a review. *Biosci Biotechnol Res Commun.* 2020;13(4):1708-16. doi.org/10.21786/bbrc/13.4/12
12. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, Okoth K, Toulis KA, Gokhale K, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(5):637-45. doi: 10.1530/EJE-20-1163
13. Ballering AV, Oertelt-Prigione S, Olde Hartman TC, Rosmalen JG; Lifelines Corona Research Initiative. Sex and gender-related differences in COVID-19 diagnoses and SARS-CoV-2 testing practices during the first wave of the pandemic: the Dutch Lifelines COVID-19 cohort study. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(12):1686-92. doi: 10.1089/jwh.2021.0226
14. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
16. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6. doi: 10.1001/jama.2020.4683
17. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: vaccination date [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://covid19.who.int/>
18. Leeb RT, Price S, Sliwa S, Kimball A, Szucs L, Caruso E, et al. COVID-19 trends among school-aged children - United States, March 1 - September 19, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(39):1410-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6939e2

19. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2021;135:104715. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104715
20. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(34):e2109229118. doi: 10.1073/pnas.2109229118
21. Kalish H, Klumpp-Thomas C, Hunsberger S, Baus HA, Fay MP, Siripong N, et al. Undiagnosed SARS-CoV-2 seropositivity during the first 6 months of the COVID-19 pandemic in the United States. *Sci Transl Med*. 2021;13(601):eab3826. doi: 10.1126/scitranslmed.abh3826
22. Chen C, Haupt SR, Zimmerman L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *MedRxiv [Preprint]*. 2021 Nov 16:2021.11.15.21266377. doi: 10.1101/2021.11.15.21266377
23. Perlis RH, Green J, Santillana M, Lazer D, Ognyanova K, Simonson M, et al. Persistence of symptoms up to 10 months following acute COVID-19 illness. *MedRxiv [Preprint]*. 2021 Mar 8:2021.03.07.21253072. doi: 10.1101/2021.03.07.21253072
24. Cennimo DJ, Bronze MS. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Medscape [Internet]*. 2021 [cited 2022 Oct 10]:2500114. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>
25. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(21):11727-34. doi: 10.1073/pnas.2003138117
26. Klonoff DC, Umpierrez GE. Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020;108:154224. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154224
27. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Gutierrez EJ, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 – A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med*. 2021;46:204-11. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.009
28. Pranata R, Supriyadi R, Huang I, Permana H, Lim MA, Yonas E, et al. The association between chronic kidney disease and new onset renal replacement therapy on the outcome of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:1179548420959165. doi: 10.1177/1179548420959165
29. de Medeiros SF, Yamamoto MM, de Medeiros MA, Yamamoto AK, Barbosa BB. Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: a comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(2):251-64. doi: 10.1007/s11154-022-09715-y
30. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152
31. Wray S, Arrowsmith S. The physiological mechanisms of the sex-based difference in outcomes of COVID19 infection. *Front Physiol*. 2021;12:627260. doi: 10.3389/fphys.2021.627260
32. Tejpal A, Gianos E, Cerise J, Hirsch JS, Rosen S, Kohn N, et al. Sex-based differences in COVID-19 outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(4):492-501. doi: 10.1089/jwh.2020.8974
33. Bunders MJ, Altfield M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *Immunity*. 2020;53(3):487-95. doi: 10.1016/j.immuni.2020.08.003
34. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021;71(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6
35. Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):951-6. doi: 10.1007/s40618-020-01383-6
36. Strobe JD, Chau CH, Figg WD. Are sex discordant outcomes in COVID-19 related to sex hormones? *Semin Oncol*. 2020(5):47:335-40. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.06.002
37. Baratchian M, McManus JM, Berk MP, Nakamura F, Mukhopadhyay S, Xu W, et al. Androgen regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2 with implications for sex-discordant COVID-19 outcomes. *Sci Rep*. 2021;11(1):11130. doi: 10.1038/s41598-021-90491-1
38. Sharifi N, Ryan CJ. Androgen hazards with COVID-19. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(6):E1-3. doi: 10.1530/ERC-20-0133
39. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res*. 2020;81(7):771-6. doi: 10.1002/ddr.21688
40. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. doi: 10.1210/endo/bqaa127
41. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90
42. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity*. 2020;28(7):1178-9. doi: 10.1002/oby.22844
43. Choi GJ, Kim HM, Kang H. The potential role of dyslipidemia in COVID-19 severity: an umbrella review of systematic reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3):435-48. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.435
44. Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in Coronavirus Disease obesity; 2020;28(7):1191-4. doi: 10.1002/oby.22843
45. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity*. 2020;28(7):1187-90. doi: 10.1002/oby.22856
46. Hoong CW, Hussain I, Aravamudan VM, Phyu EE, Lin JH, Koh H. Obesity is associated with poor COVID-19 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2021;53(2):85-93. doi: 10.1055/a-1326-2125
47. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7. doi: 10.1093/cid/ciaa415
48. Atmosudigdo IS, Pranata R, Lim MA, Henrina J, Yonas E, Vania R, et al. Dyslipidemia increases the risk of severe COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 Feb 8. doi: 10.1016/j.jceh.2021.01.007. [Ahead of print].
49. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;134:153-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004
50. Yang Y, Cai Z, Zhang J. Insulin treatment may increase adverse outcomes in patients with COVID-19 and diabetes: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:696087. doi: 10.3389/fendo.2021.696087
51. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(6):867-9. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2
52. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408-15. doi: 10.2337/dc20-0723
53. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020;107:154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217
54. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):1027-31. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8
55. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381-7. doi: 10.1530/EJE-20-0335
56. Clausen CL, Rasmussen ÅK, Johannsen TH, Hilsted LM, Skakkebaek NE, Szecsi PB, et al. Thyroid function in COVID-19 and the association with cytokine levels and mortality. *Endocr Connect*. 2021;10(10):1234-42. doi: 10.1530/EC-21-0301

57. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SH, Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):G25-32. doi: 10.1530/EJE-20-0361
58. Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor AE, Lord JM, et al. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):471-80. doi: 10.1530/EJE-16-0969
59. Arlt W; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect.* 2016;5(5):G1-3. doi: 10.1530/EC-16-0054
60. Newell-Price J, Nieman LK, Reincke M, Tabarin A. Endocrinology in the time of COVID-19: management of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):G1-7. doi: 10.1530/EJE-20-0352
61. Auerbach JM, Khera M. Testosterone's Role in COVID-19. *J Sex Med.* 2021;18(5):843-8. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.03.004
62. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol.* 2017;198(10):4046-53. doi: 10.4049/jimmunol.1601896
63. Niemann PJ, Goldstein HV. Testosterone in COVID-19: friend or foe? *Endocrine.* 2021;71(2):281-2. doi: 10.1007/s12020-021-02623-2
64. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45. doi: 10.1210/jc.2006-0178
65. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370(9588):685-97. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2
66. de Medeiros SF, Barbosa JS, Yamamoto MM. Comparison of steroidogenic pathways among normoandrogenic and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients and normal cycling women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(2):254-63. doi: 10.1111/jog.12524
67. Kahal H, Kyrou I, Uthman OA, Brown A, Johnson S, Wall PD, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2020;24(1):339-50. doi: 10.1007/s11325-019-01835-1
68. Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol.* 2018;89(6):683-99. doi: 10.1111/cen.13828
69. Rezaq S, Huffman AM, Basnet J, Yanes Cardozo LL, Romero DG. Cardiac and renal SARS-CoV-2 viral entry protein regulation by androgens and diet: implications for polycystic ovary syndrome and COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9746. doi: 10.3390/ijms22189746
70. Moin AS, Sathyapalan T, Butler AE, Atkin SL. Vitamin D association with macrophage-derived cytokines in polycystic ovary syndrome: an enhanced risk of COVID-19 infection? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:638621. doi: 10.3389/fendo.2021.638621
71. Morgante G, Troia L, De Leo V. Coronavirus Disease 2019 (SARS-CoV-2) and polycystic ovarian disease: is there a higher risk for these women? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;205:105770. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105770
72. Reis GV, Gontijo NA, Rodrigues KF, Alves MT, Ferreira CN, Gomes KB. Vitamin D receptor polymorphisms and the polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Obstet Gynaecol.* 2017;43(3):436-46. doi: 10.1111/jog.13250
73. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
74. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(7):1195-8. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8
75. Yamamoto MM, de Medeiros SF. Differential activity of the corticosteroidogenic enzymes in normal cycling women and women with polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(1):3-13. doi: 10.1007/s11154-019-09482-3
76. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
77. Huffman AM, Rezaq S, Basnet J, Yanes Cardozo LL, Romero DG. SARS-CoV-2 viral entry proteins in hyperandrogenemic female mice: implications for women with PCOS and COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4472. doi: 10.3390/ijms22094472
78. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(5):756-9. doi: 10.1164/rccm.202001-0179LE
79. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
80. Yanes Cardozo LL, Rezaq S, Pruett JE, Romero DG. Androgens, the kidney, and COVID-19: an opportunity for translational research. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;320(2):F243-8. doi: 10.1152/ajprenal.00601.2020
81. Moin AS, Sathyapalan T, Atkin SL, Butler AE. COVID-19 biomarkers for severity mapped to polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020;18(1):490. doi: 10.1186/s12967-020-02669-2
82. Cadegiani FA, Lim RK, Goren A, McCoy J, Situm M, Kovacevic M, et al. Clinical symptoms of hyperandrogenic women diagnosed with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):e101-4. doi: 10.1111/jdv.17004
83. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(7):341-2. doi: 10.1038/s41574-020-0364-6
84. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, Balsamo F, Garelli S, Giannella M, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):389-97. doi: 10.1530/EJE-20-0541
85. De Lorenzo A, Estato V, Castro-Faria-Neto HC, Tibirica E. Obesity-related inflammation and endothelial dysfunction in COVID-19: impact on disease severity. *J Inflamm Res.* 2021;14:2267-76. doi: 10.2147/JIR.S282710
86. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):355-62. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
87. Bertuccioli A, Balducci D, Neri M, Bressan A. COVID-19, interleukin-6, androgen receptor and the adipose organ: what are the possible targets of this association? *Nutrafoods.* 2020;2:176-85. doi:10.17470/NF-020-0024
88. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13128. doi: 10.1111/obr.13128
89. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):257-61. doi: 10.1002/jmv.26237
90. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
91. Daryabor G, Kabelitz D, Kalantar K. An update on immune dysregulation in obesity-related insulin resistance. *Scand J Immunol.* 2019;89(4):e12747. doi: 10.1111/sji.12747

92. Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev*. 2015;16(12):1017-29. doi: 10.1111/obr.12320
93. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
94. Stengel A, Goebel-Stengel M, Teuffel P, Hofmann T, Buße P, Kobelt P, et al. Obese patients have higher circulating protein levels of dipeptidyl peptidase IV. *Peptides*. 2014;61:75-82. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.006
95. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):601-4. doi: 10.1080/22221751.2020.1739565
96. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195-9. doi: 10.1002/oby.22831
97. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJ. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
98. Pasquarelli-do-Nascimento G, Braz-de-Melo HA, Faria SS, Santos IO, Kobinger GP, Magalhães KG. Hypercoagulopathy and adipose tissue exacerbated inflammation may explain higher mortality in COVID-19 patients with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:530. doi: 10.3389/fendo.2020.00530
99. Cinti S, Graciotti L, Giordano A, Valerio A, Nisoli E. COVID-19 and fat embolism: a hypothesis to explain the severe clinical outcome in people with obesity. *Int J Obes*. 2020;44(8):1800-2. doi: 10.1038/s41366-020-0624-5
100. Frisardi V. Commentary: coronavirus and obesity: could insulin resistance mediate the severity of COVID-19 infection? *Front Public Health*. 2020;8:351. doi: 10.3389/fpubh.2020.00351
101. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020;68(1):2-5. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5
102. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x
103. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. 2015;144(2):171-85. doi: 10.1111/imm.12394
104. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AL, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):281-8. doi: 10.1086/431587
105. Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, et al. Guidelines for the management of diabetes services and patients during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2020;37(7):1087-9. doi: 10.1111/dme.14316
106. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-41. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020
107. Azar WS, Njeim R, Fares AH, Azar NS, Azar ST, El Sayed M, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):451-63. doi: 10.1007/s11154-020-09573-6
108. Ma RC, Holt RI. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med*. 2020;37(5):723-5. doi: 10.1111/dme.14300
109. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-65. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x
110. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
111. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319
112. Finucane FM, Davenport C. Coronavirus and obesity: could insulin resistance mediate the severity of COVID-19 infection? *Front Public Health*. 2020;8:184. doi: 10.3389/fpubh.2020.00184
113. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab*. 1992;18(3):187-91.
114. Al-Musaway SH, Al-Saimary IE, Flaifil MS. Levels of cytokines profile in polycystic ovary syndrome. *Med J Babylon*. 2018;15(2):124-8. doi: 10.4103/MJBL.MJBL_32_18
115. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108183. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108183
116. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011
117. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-50. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2
118. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56(3):137-42. doi: 10.5468/ogs.2013.56.3.137
119. Sorokin AV, Karathanasis SK, Yang ZH, Freeman L, Kotani K, Remaley AT. COVID-19-associated dyslipidemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J*. 2020;34(8):9843-53. doi: 10.1096/fj.202001451
120. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1463-5. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.054
121. Liu Q, Xie YJ, Qu LH, Zhang MX, Mo ZC. Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):447-53. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.003
122. Bramante C, Tignanelli C, Dutta N, Jones E, Tamariz L, Clark J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of hospitalization for COVID-19. *MedRxiv [Preprint]*. 2020 Sep 2:2020.09.01.20185850. doi: 10.1101/2020.09.01.20185850
123. Kumarendran B, O'Reilly M, Manolopoulos K, Toulis K, Gokhale K, Sitch A, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002542. doi: 10.1371/journal.pmed.1002542
124. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154(1):69-75. doi: 10.1111/imm.12902
125. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res*. 2013;99(3):417-35. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.018
126. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084-90. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020
127. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a moving target in COVID-19: current views and perspectives. *Circ Res*. 2021;128(7):1062-79. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
128. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(7):1120-6. doi: 10.1111/jch.13925
129. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):23. doi: 10.1186/s12958-020-00576-1

130. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33(5):812-41. doi: 10.1210/er.2012-1003
131. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):433-49. doi: 10.1016/j.ecl.2011.01.009
132. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-8. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
133. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431-40. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
134. Simopoulos AP. Genetic variation, diet, inflammation, and the risk for COVID-19. *Lifestyle Genom.* 2021;14(2):37-42. doi: 10.1159/000513886
135. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(8):1790-2. doi: 10.1038/s41366-020-0597-4
136. Liu M, Gao J, Zhang Y, Li P, Wang H, Ren X, et al. Serum levels of TSP-1, NF- κ B and TGF- β 1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):913-22. doi: 10.1111/cen.12951
137. Han MS, White A, Perry RJ, Camporez JP, Hidalgo J, Shulman GI, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(6):2751-60. doi: 10.1073/pnas.1920004117
138. Arusoglu G, Bozay K. The immune system response in COVID-19 infection in polycystic ovary syndrome. *Int J Med Sci Clin Invest.* 2021;8(5):5380-6. doi: 10.18535/ijmsci/v8i05.05
139. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):R133-47. doi: 10.1530/EJE-20-0665
140. Miao CY, Fang XJ, Chen Y, Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020;19(4):2641-9. doi: 10.3892/etm.2020.8525
141. Cunningham TK, Allgar V, Dargham SR, Kilpatrick E, Sathyapalan T, Maguiness S, et al. Association of vitamin D metabolites with embryo development and fertilization in women with and without PCOS undergoing subfertility treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:13. doi: 10.3389/fendo.2019.00013
142. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of COVID-19. *Ir Med J.* 2020;113(5):81.