Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Papel dos hormônios sexuais na infecção por Covid-19

The role of sex hormones in Covid-19 infection

***Pedro Vinícius Duarte Fernandes*[1]**
***Shara Sindel Gomes Silva*[2]**
***Rosimery Cruz de Oliveira Dantas*[3]**

RESUMO: Após o surgimento dos primeiros relatos sobre a COVID-19 e o estudo mais aprofundado dessa doença, ficou evidente que a razão de óbitos entre pacientes do sexo masculino e feminino era diferente: homens tinham piores desfechos clínicos que mulheres. Assim, elucidar qual é o papel dos hormônios sexuais na contaminação pelo COVID-19 e como o perfil hormonal dos pacientes pode influenciar no prognóstico deles é o foco desse estudo. Trata-se de uma revisão integrativa com busca dos dados nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Nove artigos foram selecionados para compor a pesquisa com a utilização dos descritores "Hormones, Gonadal Steroid", "SARS-CoV-2 Infection" e seus sinônimos. Foram critérios de inclusão as publicações dos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Os resultados e a conclusão apontam que o sexo masculino apresenta maior incidência de comorbidades e que a testosterona atua como potencializador da infecção pelo vírus e influência no prognóstico, já as mulheres possuem uma resposta imune mais eficiente, sendo o estrogênio um importante fator protetivo contra a infecção. Contudo, são necessários mais estudos que busquem esclarecer com maior precisão a natureza multifatorial dessa interação.
Palavras-chave: COVID-19; Hormônios sexuais; Influência.

ABSTRACT: After the first reports of COVID-19 emerged and this disease was studied in more depth, it became clear that the ratio of deaths between male and female patients was different: men had worse clinical outcomes than women. The focus of this study is therefore to elucidate the role of sex hormones in COVID-19 contamination and how the hormonal profile of patients can influence their prognosis. This is an integrative review with data searched in PubMed and the Virtual Health Library (VHL). Nine articles were selected for the study using the descriptors "Hormones, Gonadal Steroid", "SARS-CoV-2 Infection" and their synonyms. The inclusion criteria were publications from the last five years, in Portuguese, English or Spanish. The results and conclusion indicate that males have a higher incidence of comorbidities and that testosterone acts as a potentiator of infection by the virus and influences prognosis, while women have a more efficient immune response, with estrogen being an important protective factor against infection. However, more studies are needed to clarify more precisely the multifactorial nature of this interaction.
Keywords: COVID-19; Sex hormones; Influence.

INTRODUÇÃO

As doenças infectocontagiosas transmitidas por via aérea são conhecidas há muito tempo pela medicina e não são novidade para o mundo, contudo, a partir do final de 2019, o

[1]Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[2]Enfermeira pela Universidade Federal de Campina Grande;
3Docente da Universidade Federal de Campina Grande. Líder do Grupo de Pesquisa Universo do Envelhecimento Humano CNPq/UFCG/UAENF e membro do Grupo de Pesquisa Violência e Saúde Pública CNPq/UFCG/UAENF.

surgimento da infecção viral pelo COVID-19 abalou os alicerces das nações e colocou à prova os sistemas de saúde das mesmas.

Os primeiros casos de coronavírus ocorreram na cidade de Wuhan, na China, sendo os principais sintomas febre, tosse e dispneia. Seu agente etiológico foi posteriormente classificado como SARS-COV-2, um vírus envelopado, com um único filamento de RNA, sendo membro da família Coronaviridae e tendo a característica de causar Síndrome Respiratória Aguda nos seres humanos (Liu; Kuo; Shih, 2020).

A COVID-19 tem a sua transmissão por via aérea, através de partículas de saliva e aerossóis gerados pelos indivíduos enfermos. Dessa forma, espirrar, falar e tossir são formas de transmissão dessas partículas que podem ficar suspensas no ar por até uma hora, assim, a rapidez da disseminação dos casos de COVID-19 é justificável pelo seu perfil de dispersão (Lotfi; Hamblin; Rezaei, 2020).

Entre os diversos fatores de risco associados ao coronavírus se deve destacar a obesidade, como demonstrado por Martelleto *et al*. (2021) e a idade avançada, especialmente após os 59 anos de idade, o que é corroborado por Galvão; Roncalli (2020). Outras doenças e condições metabólicas tais quais diabetes mellitus, insuficiência adrenal, disfunção tireoidiana, carência de vitamina D, hipocalcemia, síndrome de Cushing e disfunção dos hormônios sexuais, também entram como fatores de risco (Puig-domingo *et al*, 2021).

Não deve ser negligenciado o papel da testosterona e do estrogênio como agentes dinâmicos e participantes do processo fisiopatológico da doença, pois a testosterona têm influência na Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2) e na Serinoprotease Transmembrana II Humana (TMPRSS2), já o estrogênio modula o sistema imune durante a infecção. Assim, ambas estão envolvidas no processo infeccioso: uma de forma indireta por meio da influência na imunidade e a outra na conexão entre proteínas da estrutura viral, chamadas de unidade Spike, com a membrana das células hospedeiras (Hoffmann *et al*, 2020).

O papel dos hormônios sexuais recebe importância quando se avalia a relação de complicações e óbitos entre homens e mulheres. Dados epidemiológicos em um grande corpo de estudos sugerem que apesar da prevalência da infecção por COVID-19 ser similar entre os sexos, homens tem maior taxa de complicações ao longo da doença e mulheres desfechos mais favoráveis, mesmo em diferentes grupos etários (Pivonello *et al*, 2021).

Conforme o exposto, buscou-se responder à questão norteadora: Qual o papel dos hormônios sexuais na contaminação por COVID-19 e suas influências nos desfechos clínicos?

Para tanto se objetivou investigar o papel da testosterona e do estrogênio na infecção e no prognóstico dos pacientes contaminados pelo SARS-COV-2.

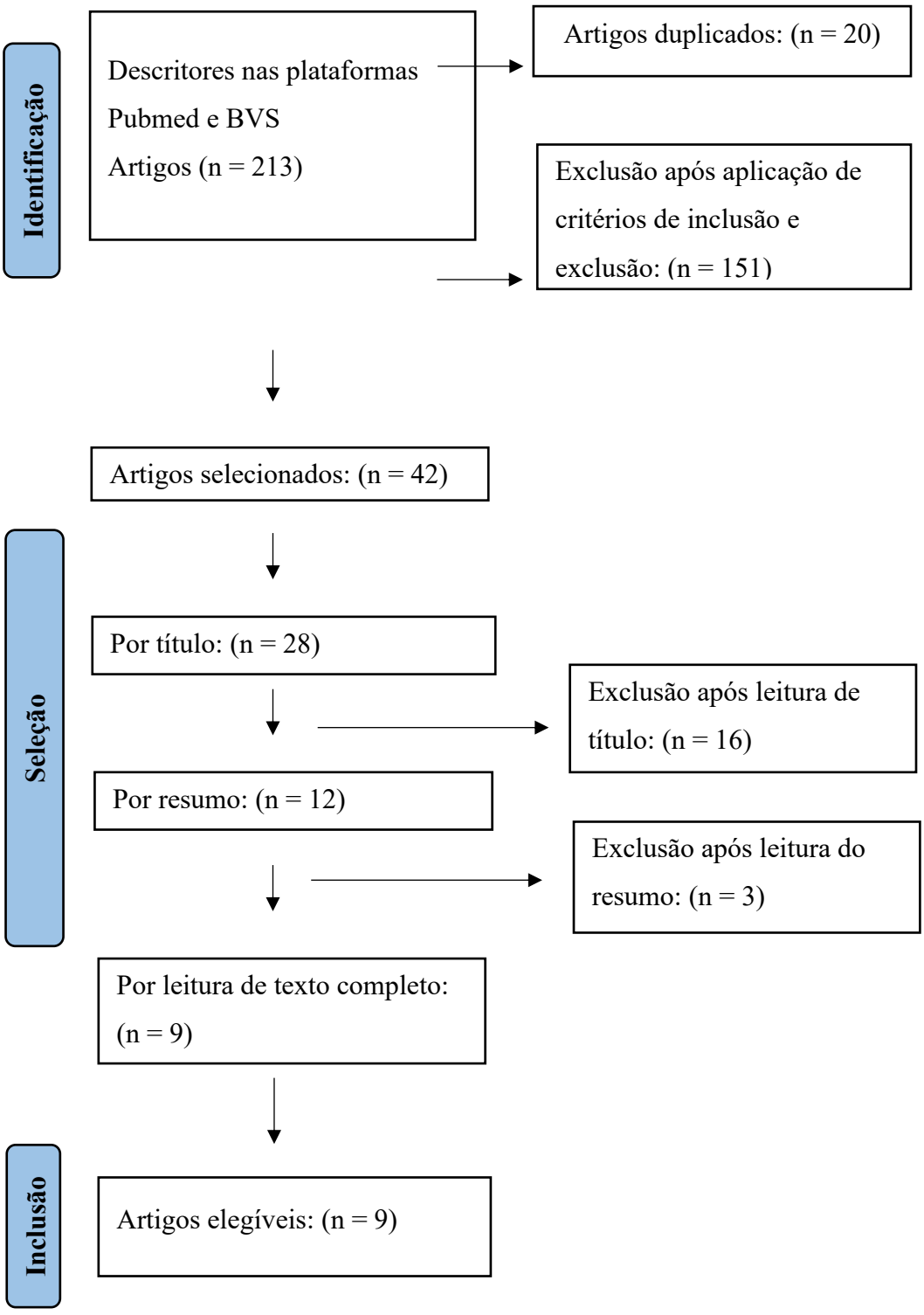
2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo se classifica como uma revisão integrativa de caráter qualitativo, assim, como exposto por Souza; Silva; Carvalho (2010), utilizou-se esse método com o objetivo de realizar uma ampla abordagem metodológica acerca do papel dos hormônios sexuais na infecção por COVID-19 e investigar teorias e evidências propostas sobre o assunto.

Na construção da questão norteadora/hipótese, utilizou-se a estratégia PICO: população estudada (homens e mulheres), intervenção (contaminação por COVID-19), comparação (diferença entre os hormônios masculino e feminino) e desfecho (os efeitos dos hormônios) (Santos; Pimenta; Nobre, 2007). Para respondê-la se realizou busca bibliográfica a partir da combinação dos descritores da plataforma Descritores em Ciência e Saúde (DeCS), com a utilização dos operadores booleanos AND e OR: "Hormones, Gonadal Steroid" e "SARS-CoV-2 Infection" e seus sinônimos, na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Quanto ao PubMed a fórmula de pesquisa foi: "Hormones, Gonadal Steroid" e "COVID-19" e seus sinônimos, utilizando a ferramenta Medical Subject Headings (MeSH) para gerar os descritores.

Foram adotados como critérios de inclusão artigos publicados em inglês, espanhol ou português, de acesso gratuito, nos últimos cinco anos. Já os de exclusão foram artigos duplicados nas plataformas, trabalhos de conclusão de curso e revisões de literatura. Os dados da revisão foram coletados de 7 a 10 de julho de 2023, em pares, computadores distintos, de forma a possibilitar independência na seleção, tendo uma terceira pessoa para validação. Os critérios de seleção foram: títulos, resumos e texto na íntegra. Para melhor descrição desse processo se utilizou o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (Page *et al*, 2021).

Figura 1 – Fluxograma - Processo de seleção dos artigos referentes ao presente estudo



Fonte: adaptado pelo autor (2023)

A busca eletrônica utilizando os descritores supracitadas resultou em 213 artigos, que, após a aplicação dos filtros, critérios de inclusão, exclusão e remoção de duplicatas, ficaram 42. Com a leitura dos títulos restaram 28 trabalhos. Desse total 12 tiveram seus resumos lidos, sendo excluídos três, sendo elegíveis nove para leitura na íntegra e para compor a revisão integrativa.

Os textos foram analisados a partir do conteúdo, conforme proposto por Bardin (2011), e, a partir da aproximação da temática e similaridade entre eles, se construiu categorias. Os trabalhos selecionados foram compilados em tabela de acordo com o autor/ano, título, objetivo e resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A compilação dos nove estudos incluídos na revisão integrativa está disposta na Tabela 1. A proximidade temática e similaridade dos achados possibilitou a criação de três categorias: Variação hormonal entre gêneros, Influência hormonal nas comorbidades e o Impacto hormonal no prognóstico.

Tabela 1 – Distribuição de estudos encontrados de acordo com título, autoria, ano de publicação, objetivo e conclusão

TÍTULO	AUTOR/ ANO	OBJETIVO	RESULTADOS
Effect of sex hormones on coronavirus disease 2019: an analysis of 5,061 laboratory-confirmed cases in South Korea	(Lee *et al*, 2020)	Avaliar o efeito dos hormônios sexuais femininos nos resultados clínicos de pacientes com doença de COVID-19 em 2019 usando dados nacionais	Obteve a hipertensão como comorbidades mais comum, estando presente em cerca de 296 pacientes homens (13,3%) e 316 (11,2%) mulheres, seguida pela

		de 5061 pacientes sul-coreanos.	diabetes mellitus que estava presente em 234 homens (10,5%) e doenças pulmonares crônicas em 241 mulheres (8,5%). Estas doenças estão ligadas a uma maior necessidade de oxigenioterapia, internamentos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e maior tempo de internamento por si só, sendo esses achados mais comuns no sexo masculino
Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients	(Van Zeggeren *et al*, 2021)	Relacionar os níveis de hormônios esteróides sexuais em pacientes masculinos e femininos com COVID-19 e sua possível associação com a mortalidade.	No grupo analisado cerca de 96% dos homens infectados apresentaram níveis séricos de testosterona abaixo do valor mínimo estipulado, podendo esse hormônio ser utilizado como preditor dos desfechos clínicos desses pacientes. Aqueles que apresentaram baixos índices basais de

			testosterona livre apresentaram mais complicações durante o internamento, sendo os valores basais médios de internados que vieram a óbito mais baixos que aqueles que não tiveram tal desfecho.
Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study	(Salonia *et al*, 2021)	Avaliar os níveis de esteroides sexuais em duas populações: coorte de 286 homens sintomáticos com COVID-19 e 281 homens saudáveis, além de estabelecer a associação entre os níveis séricos de testosterona e o desfecho clínico desses pacientes.	Correlaciona inversamente os níveis séricos de testosterona total com necessidade de internação em UTI e óbitos, sendo a gravidade do paciente inversamente proporcional a concentração de testosterona total sérica.
Potential Influence of Menstrual Status and Sex Hormones on Female Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional	(Ding *et al*, 2020)	Encontrar fatores protetivos na contaminação pelo COVID-19 na população feminina, avaliando 1902 pacientes quanto ao perfil hormonal,	Na amostra estudada o estradiol foi apontado como fator protetivo e ligado a resposta imune, sendo o grupo de mulheres não menopausadas o que obteve melhores desfechos clínicos

Multicenter Study in Wuhan, China		imunidade e fase da vida reprodutiva	quando comparado ao grupo dos homens com idades equivalentes, sugerindo o papel protetivo do estradiol
Men with COVID-19 die. Women survive	(Ferretti *et al*, 2022)	Analisar 1764 pacientes internados no Hospital IRCCS San Matteo Foundation (Pavia, Itália) e explorar o papel potencial da menopausa na progressão para quadros graves de COVID-19.	No grupo estudado homens apresentaram maior taxa de mortalidade em grupos acima de 65 anos com comorbidades. No grupo das mulheres, apesar da idade média ser maior, o número de óbitos foi menor em comparação com homens
Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19	(Dhindsa *et al*, 2021)	Investigar a associação entre testosterona, estradiol e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) com a severidade dos quadros de COVID-19.	Na amostra analisada a baixa concentração de testosterona está associada a maior grau de inflamação e severidade da infecção por COVID-19. Além disso, mulheres não apresentaram alterações significativas nos níveis séricos de testosterona, estradiol e IGF-1.
Association Between Sex	(Beltrame *et al*, 2022)	Analisar os hormônios testosterona, estradiol,	Evidenciou que a média de testosterona

Hormone Levels and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 Admitted to Hospital: An Observational, Retrospective, Cohort Study		progesterona e dehidroepiandrosterona em pacientes hospitalizados com COVID-19 para determinar se seus níveis estavam associados a desfechos clínicos.	plasmática no sexo masculino estava abaixo dos valores de referência tanto no grupo com paciente abaixo de 50 anos quanto acima de 50 anos contaminados por COVID-19. Não houve diferença significativa nos níveis de estradiol entre pacientes que vieram a óbito e que sobreviveram no grupo composto por mulheres.
Age-Dependent Relationships Between Disease Risk and Testosterone Levels: Relevance to COVID-19 Disease	(Muehlenbein *et al*, 2023)	Examinar se condições preexistentes para quadros graves de COVID-19 estavam relacionadas aos níveis séricos de testosterona em homens que não haviam sido infectados com o vírus SARS-CoV-2.	A amostra estudada denota que índices mais baixos de testosterona estão relacionados a maior probabilidade de piores desfechos clínicos, especialmente em paciente com menos de 40,9 anos, permanecendo esse achado imutável mesmo quando são modificadas as covariantes raça e tabagismo

A Phase 2 Trial of the Effect of Antiandrogen Therapy on COVID-19 Outcome: No Evidence of Benefit, Supported by Epidemiology and In Vitro Data	(Welén *et al*, 2022)	Avaliar clínica, epidemiológica e experimentalmente o efeito dos antiandrogênios na infecção por SARS-CoV-2.	O estudo utilizou terapia antiandrogênica em paciente infectados pelo COVID-19 e não obteve resposta clínica significativa, além de observar que esses pacientes tinham maior risco de óbito por complicações ligadas ao SARS-COV-2 quando expostos a essa terapia.

3.1 Categoria 1 - Variação hormonal entre gêneros

Fisiologicamente o corpo humano sofre diferenças e variações que possibilitam a distinção entre os gêneros. Também no aspecto hormonal, homens e mulheres apresentam distinções nos processos metabólicos que envolvem a regulação corporal. Esse conceito se aplica aos fatores de risco de diversas doenças e nas respostas que cada gênero emite frente a instalação de um agravo. Evidências disponíveis sugerem que baixos índices de testosterona estão relacionados a piores prognósticos, já o estrogênio seria um fator protetivo devido a eficiência do sistema imune feminino (Al-Kuraishy *et al*, 2021; Aksoyalp; Nemutlu-Samur, 2021).

Em várias amostras epidemiológicas e em vários grupos etários, observou-se que o maior número de desfechos mórbidos estava presente no sexo masculino, como exposto por Salonia *et al* (2021). O estilo de vida, menor busca por assistência médica, maior adesão ao tabagismo e etilismo devem compor a série de fatores que denotam piores desfechos clínicos em pacientes homens, quando comparados as mulheres (Foresta; Rocca; Di Nisio, 2021). Diante do exposto, a COVID-19 deve ser entendida como uma doença multifatorial, estando comorbidades prévias relacionadas ao seu desfecho, como homens apresentam hábitos sociais

mais danosos e manifestam mais comumente doenças de base, pode-se atribuir a isso parte dos desfechos mórbidos encontrados no sexo masculino.

A imunidade inata apresentada por homens e mulheres mostra diferenças chave e são fundamentais para entender como a resposta imune desses dois grupos influencia no prognóstico da doença. A presença de estradiol nas mulheres atua como fator protetivo na infecção por COVID-19, devido a regulação desse hormônio na ativação de células do sistema imune, como neutrófilos, natural killers, linfócitos B e linfócitos T, na vigência da infecção (Ding *et al,* 2020). Já a testosterona, segundo as observações de Dhindsa *et al.* (2021) tem diferenças importantes na imunidade de acordo com a etapa do processo infeccioso: na fase inicial atua como facilitadora da contaminação por meio da expressão de ECA 2 e TMPRSS2, ao longo do processo infeccioso seu baixo nível sérico pode estar envolvido em uma resposta imune excessiva com ativação massiva de citocinas inflamatórias e ser determinante para o mal prognóstico dos pacientes (Pegiou *et al*, 2021; Mateus *et al*, 2022). Entende-se que que esse achado evidencia quão diferentes podem ser os mecanismos de resposta imune a um agente agressor de acordo como a mediação hormonal, dessa forma apresentando diferenças nos quadros clínicos e na presença de comorbidades.

3.2 Categoria 2 - Influência hormonal nas comorbidades

Algumas comorbidades apresentam sua prevalência atrelada ao sexo sendo doenças cardiovasculares, diabetes, doenças hepáticas e neoplasias, mais frequentes entre homens e podem estar associadas a mortalidade do COVID-19, como exposto por Pradhan e Olson (2020). Já o sexo feminino, apresenta menor incidência de doenças cardiovasculares e pulmonares comparativamente, dessa forma, fornecendo uma possível explicação para a disparidade entre os sexos no desfecho (Pivonelli *et al,* 2021). Os resultados do estudo de Lee *et al.* (2020) apontam que hipertensão, diabetes e doenças pulmonares crônicas são as mais presentes nos pacientes internados por COVID e estão ligadas a uma maior necessidade de oxigenioterapia, internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e maior tempo de internamento. Esses achados sugerem que homens estão mais suscetíveis a comorbidades e, consequentemente, piores desfechos de COVID atribuídos a esse fator agravante.

3.3 Categoria 3 - Impacto hormonal no prognóstico

O perfil hormonal dos homens tem relação com a susceptibilidade da contaminação, podendo ser utilizado como preditor dos desfechos clínicos desses pacientes. Esse achado é corroborado por Van Zeggeren *et al.* (2021) ao observar que homens com baixos índices basais de testosterona livre apresentaram mais complicações durante o internamento por COVID-19, sendo os valores basais médios ainda mais baixos nos internados que vieram a óbito.

Outro achado interessante é trazido por Ferretti *et al*. (2022) ao analisar 1764 pacientes internados no Hospital IRCCS San Matteo Foundation (Pavia, Itália), concluiu que as taxas de mortalidade eram duas vezes maiores em pacientes entre 65 e 79 anos. Com base nesse estudo, o grupo composto por mulheres apresentou menor risco de morte, mesmo que exposto as mesmas comorbidades que o grupo masculino, evidenciando que o sexo feminino possui maior taxa de sobrevida apesar dos fatores de risco associados.

Os pontos levantados por Welén *et al.* (2022) esclarecem quanto a possibilidade do uso de medicações antiandrogênicas como possível terapia contra a COVID-19. Apesar de a testosterona estar envolvida no processo de infecção viral, os resultados apontaram para piores desfechos clínicos nos pacientes submetidos ao tratamento com antiandrogênico, em especial a enzalutamida, sendo mais estudos necessários para ampliar e entender melhor os resultados propostos e, dessa forma, continuar a investigar possíveis alternativas terapêuticas para esta doença.

Pacientes do sexo masculino com o passar dos anos apresentam uma queda fisiológica da testosterona sérica, estando esse fenômeno associado a uma resposta inflamatória exacerbada e piorando o quadro geral desses pacientes. Além disso, como Muehlenbein *et al.* (2023) mostra, quando há queda nos níveis de testosterona em pacientes abaixo de 40 anos existe uma maior chance de complicações, permanecendo esse resultado semelhante mesmo quando modificadas covariantes como raça e tabagismo (Pegiou *et al,* 2021). Nessa perspectiva, fica evidente que ter níveis séricos baixos de testosterona inferiores aos valores de referência associados a baixa idade estão relacionados negativamente com desfechos mórbidos.

No que diz respeito ao sexo feminino, o estrogênio apresenta importante papel na regulação do sistema imune, sendo fator protetivo nas mulheres, contudo não se observou diferença significativa entre os valores deste hormônio em pacientes que não faleceram e que faleceram devido a COVID-19 (Beltrame *et al*, 2022). Apesar de não apresentar variação do estrogênio no grupo estudado, os valores médios de estradiol estavam elevados na amostra utilizada, sendo mais estudos necessários para esclarecer melhor esse achado.

CONCLUSÃO

Percebe-se que os hormônios sexuais apresentam um importante papel na infecção por COVID-19, apesar dessa doença ser multifatorial e a mortalidade estar associada também a vários fatores não hormonais. Por meio da resposta imune inerente a cada hormônio, observou-se que homens possuem predisposição a infecção e mecanismos de resposta menos eficientes quando comparados as mulheres. A testosterona mostra ser um bom indicador do desfecho clínico nos pacientes do sexo masculino. O estrogênio, especificamente o estradiol, apresenta papel protetivo durante a viremia, sendo considerado importante no desfecho clínico nas pacientes do sexo feminino.

Nesse sentido, a escarça quantidade de artigos que abordam o tema, a dificuldade em separar a causa da mortalidade de outros fatores não hormonais, o desafio em rastrear os índices hormonais prévios a doença e a natureza recente da COVID-19, foram limitações encontradas. Contudo, o atual estudo trouxe um amplo panorama acerca do papel fundamental dos hormônios sexuais na infecção por COVID-19, e isso, espera-se, ser um motivador para a realização de outros estudos que busquem esclarecer com maior precisão a natureza multifatorial dessa interação.

REFERÊNCIAS

AKSOYALP, Z.; NEMUTLU-SAMUR, D. Sex-related susceptibility in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Proposed mechanisms**. European Journal of Pharmacology**, v. 912, p. 174548, 5 dez. 2021.

AL-KURAISHY, H. et al. Testosterone in COVID-19: An Adversary Bane or Comrade Boon. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 666987, 2021.

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 2011, 229p.

BELTRAME, A. et al. Association Between Sex Hormone Levels and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 Admitted to Hospital: An Observational, Retrospective, Cohort Study. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 834851, 2022.

DHINDSA, S. et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. **JAMA Netw Open**, p. e2111398–e2111398, 2021.

DING, T. et al. Potential Influence of Menstrual Status and Sex Hormones on Female Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Multicenter Study in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, p. ciaa1022, 22 jul. 2020.

FERRETTI, V. et al. Men with COVID-19 die. Women survive. **Maturitas**, p. 34–36, 2022.

FORESTA, C.; ROCCA, M. S; DI NISIO, A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 44, n. 5, p. 951–956, maio 2021.

GALVÃO, M. H.; RONCALLI, A. G. Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200106, 2020.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, 16 abr. 2020.

LEE, J. H. et al. Effect of sex hormones on coronavirus disease 2019: an analysis of 5,061 laboratory-confirmed cases in South Korea. **Menopause**, p. 1376–1381, 2020.

LIU, Y. C.; KUO, R.-L.; SHIH, S.-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical Journal**, v. 43, n. 4, p. 328–333, ago. 2020.

LOTFI, M.; HAMBLIN, M.; REZAEI, N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 508, p. 254–266, set. 2020.

MARTELLETO, G. K. S. et al. Principais fatores de risco apresentados por pacientes obesos acometidos de COVID-19: uma breve revisão / Main risk factors presented by obese patients affected with COVID-19: a brief review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 2, p. 13438–13458, 8 fev. 2021.

MATEUS, D. et al. Crosstalk between estrogen, dendritic cells, and SARS-CoV-2 infection. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 3, p. e2290, maio 2022.

MUEHLENBEIN, M. et al. Age-Dependent Relationships Between Disease Risk and Testosterone Levels: Relevance to COVID-19 Disease. **American Journal of Men's Health**, v. 17, n. 2, p. 15579883221130196, 2023.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. n71, 29 mar. 2021.

PEGIOU, S. et al. The role of sexual dimorphism in susceptibility to SARS-CoV-2 infection, disease severity, and mortality: facts, controversies and future perspectives. **Microbes Infect**, p. 104850–104850, 2021.

PIVONELLO, R. et al. Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? **Neuroendocrinology**, p. 1066–1085, 2021.

PRADHAN, A.; OLSSON, P.-E. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? **Biol Sex Differ**, p. 53–53, 2020.

PUIG-DOMINGO, M. et al. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. **Endocrine**, v. 72, n. 2, p. 301–316, maio 2021.

SALONIA, A. et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. **Andrology**, p. 1043–1052, 2021.

SANTOS, C. M.; PIMENTA, C. A.; NOBRE, M. R. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508–511, jun. 2007.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.

VAN ZEGGEREN, I. et al. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients: Level of sex hormones in severe COVID-19. **Medicine (Baltimore)**, p. e27072–e27072, 2021.

WELÉN, K. et al. A Phase 2 Trial of the Effect of Antiandrogen Therapy on COVID-19 Outcome: No Evidence of Benefit, Supported by Epidemiology and In Vitro Data. **European Urology**, v. 81, n. 3, p. 285–293, mar. 2022.