

Ana Luíza da Silva Albertoni¹
Luís Gustavo da Silva Albertoni¹
Patrícia Elaine de Almeida¹

¹Departamento de Biologia, Instituto de
Ciências Biológicas, Universidade Federal
de Juiz de Fora, Brasil.

RESUMO

Introdução: O SARS-CoV-2, agente patológico da COVID-19, tem sido descrito como um vírus altamente infeccioso, transmitido de humano para humano com taxas de infecção alarmantes em todo o mundo. O elevado número de mortes devido à COVID-19 está em sua maioria associado à idade avançada ou à comorbidades. Dentre elas, citamos obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, hipertensão arterial, coagulopatias e câncer. **Objetivo:** Esta revisão visa contribuir com uma atualização concisa e desenvolvimento do conhecimento científico além de trazer discussão sobre pontos ainda não muito bem compreendidos do impacto das alterações metabólicas e da ativação do sistema imunológico no desenvolvimento da COVID-19. **Material e Métodos:** Revisão de literatura de artigos científicos publicados entre 2002 e 2020, indexados nas bases de dados PubMed (*National Library of Medicine and The National Institute of Health*), Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*), NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) e Periódicos CAPES. **Resultados e Discussão:** A obesidade é caracterizada por um estado inflamatório de baixo grau, conhecido como inflamação metabólica ou metainflamação. Alterações decorrentes da inflamação metabólica, tornam o hospedeiro mais propenso a infecções e o sistema imunológico menos responsivo a vacinas, antivirais e antimicrobianos. Além disso, a obesidade e o SARS-CoV-2 compartilham elementos comuns da resposta imune e do processo inflamatório, como citocinas, quimiocinas e adipocinas secretadas na metainflamação. Em adição, é possível que o vírus e a obesidade interajam em vias de sinalização comuns que amplificam distúrbios metabólicos, o que leva a exacerbação da infecção pelo SARS-CoV-2 em obesos. **Conclusão:** A resposta imunológica deficiente e comorbidades são importantes determinantes da gravidade da infecção viral por SARS-CoV-2 em pacientes obesos. Assim, sugere-se que a obesidade não apenas aumenta o risco de complicações da COVID-19 como também amplifica distúrbios imunometabólicos, o que pode levar à exacerbação da infecção pelo SARS-CoV-2 em indivíduos obesos.

Palavras-chave: Obesidade; Pandemias; SARS-CoV-2; COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2, the pathological agent of COVID-19, has been described as a highly infectious virus, transmitted from human to human with alarming rates of infection worldwide. The high number of deaths caused by COVID-19 is mostly associated with advanced age or comorbidities. Among it, we mention obesity, diabetes, cardiovascular and chronic respiratory diseases, arterial hypertension, coagulopathies and cancer. **Objective:** This review aims to contribute to a concise update and development of scientific knowledge, in addition to discussing issues that are still not well understood about the impact of metabolic changes and activation of the immune system on the development of COVID-19. **Material and Methods:** Literature review of scientific articles published between 2002 and 2020, indexed in the databases PubMed (*National Library of Medicine and The National Institute of Health*), Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*), NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) and CAPES journals. **Results and Discussion:** Obesity is characterized by a low-grade inflammatory state, known as metabolic inflammation or metainflammation. Changes due to metabolic inflammation, make the host more susceptible to diseases and the immune system less responsive to vaccines, antivirals and antimicrobials. In addition, obesity and SARS-CoV-2 share common elements of the immune response and the inflammatory process, such as cytokines, chemokines and adipokines secreted in metainflammation. Furthermore, it is possible for the virus and obesity to interact on common signaling pathways that amplify metabolic disorders, which leads to an exacerbation of SARS-CoV-2 infection in obese individuals. **Conclusion:** Deficient immune response and comorbidities are important determinants of the severity of SARS-Cov-2 viral infection in obese patients. Obesity not only increases the risk of complications from COVID-19, but it may also amplify immunometabolic disorders, which can lead to the exacerbation of SARS-CoV-2 infection in obese.

Key-words: Obesity; Pandemic; SARS-CoV-2, COVID-19.

✉ **Patrícia Almeida**

Laboratório de Biologia Celular, Instituto
de Ciências Biológicas - UFJF, R. José
Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora, Minas
Gerais
CEP: 360136-900

Submetido: 20/09/2020

Aceito: 26/01/2021



INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, 2,8 milhões de pessoas morrem a cada ano em decorrência de obesidade ou sobrepeso, e cerca de 35,8 milhões (2,3%) dos casos de invalidez são causados por sobrepeso ou obesidade.¹ Assim, essa doença é considerada como um dos principais problemas de saúde pública do mundo.² No Brasil, os índices permanecem preocupantes. Desde o início do monitoramento, em 2006, o maior aumento é o da obesidade, que saltou de 11,8% para 20,3% em 2019. Ao considerar o excesso de peso, 55,4% dos brasileiros estão nessa situação.³

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade e o sobrepeso como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que prejudica a saúde. O índice de massa corporal (IMC) é um guia aproximado da composição corporal, uma vez que indivíduos com IMC semelhante podem apresentar diferentes graus de gordura. Um índice de massa corporal (IMC) acima de 25 é considerado sobrepeso e acima de 30, obesidade.⁴ A definição ideal da obesidade deve incluir uma avaliação da composição corporal para determinar o percentual de gordura corporal (% GC). Assim, o percentual mais comumente usado para a definição de obesidade é GC > 35% nas mulheres e > 25% nos homens.⁵

Além do excessivo acúmulo de gordura corporal, a obesidade é uma doença crônica, caracterizada por diminuição do gasto de energia, o que resulta em hipertrofia do tecido adiposo, normalmente associada a outros problemas, comprometendo ainda mais o estado de saúde do indivíduo e contribuindo para o desenvolvimento de diversos quadros patológicos, entre eles, infarto do miocárdio, hipertensão arterial e diabetes mellitus.⁶⁻¹³

Como consequência do excesso de nutrientes e de tecido adiposo, a obesidade pode gerar inflamação metabólica e alteração da resposta imunológica adaptativa. Alterações no número e na função de células da resposta imune inata e de células T, alterações da resposta de anticorpo e de citocinas inflamatórias como interferon- γ (IFN)- γ são observadas em indivíduos obesos e diabéticos.¹⁴⁻²² Deste modo, indivíduos obesos se tornam mais propensos a infecções e menos responsivos a vacinas, antivirais e antimicrobianos.²³⁻²⁷

Com o advento alarmante da pandemia pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, diferentes estudos têm indicado comorbidades como, hipertensão, diabetes, dislipidemia, doenças cardiovasculares (DCV), coagulopatias e obesidade como importantes fatores de risco, os quais podem desencadear um pior prognóstico da COVID-19.^{25,28-36} Além disso, várias características da chamada síndrome metabólica – conjunto de doenças cuja base é a resistência insulínica, parecem estar associadas com agravamento e óbito em pacientes com COVID-19.^{24,25,37,38}

A COVID-19 é uma doença que tem como agente etiológico o coronavírus SARS-CoV-2. Uma vez que o vírus penetra as mucosas oral e respiratória, o mesmo atinge os bronquíolos e espaços alveolares, sendo que os principais alvos são as células do epitélio brônquico e os pneumócitos tipo II do epitélio alveolar, as quais expressam em sua membrana a enzima conversora de angiotensina II (ECA-2).^{39,40} A proteína *spike* viral (proteína S) se liga à ECA-2 mudando a sua conformação. Isso facilita a endocitose do vírus ou a fusão do envelope viral com a membrana celular, permitindo a liberação do RNA viral no citoplasma das células-alvo (figura 1).⁴¹⁻⁴⁷

Com relação ao perfil imunológico e inflamatório que permeia a patogenia da COVID-19, alguns indivíduos são considerados assintomáticos, porém, alguns sintomas iniciais se assemelham aos de outras infecções respiratórias virais, como norovirose e influenza.⁴⁸ Os sintomas mais comuns são tosse seca, febre e cansaço e como sintomas graves, podem ser observadas dificuldade respiratória, pressão ou dor no peito, afasia ou incapacidade motora.⁴⁸

Nos casos mais leves da infecção observa-se uma resposta inflamatória protetiva, nas quais há uma atuação regulada da resposta inflamatória.⁴⁶ No entanto, quando há uma resposta inflamatória disfuncional, uma intensa liberação de citocinas, conhecida como “tempestade de citocinas”, desencadeia eventos clínicos graves. Dentre eles podemos citar lesões pulmonares agudas, síndrome respiratória aguda grave e coagulopatias, as quais por fim, resultarão em uma falha multissistêmica, agravamento do caso e possivelmente óbito do paciente.⁴⁹

O agravamento dos sinais clínicos da COVID-19 e a obesidade estão intimamente ligados. Isso se relaciona especialmente ao fato de que a obesidade é uma doença inflamatória que traz consigo importantes alterações na função pulmonar, alterações anatômicas e aumenta a possibilidade de coexistência de doenças crônicas não transmissíveis.⁵⁰ O excesso de gordura corporal condiciona uma diminuição do volume de reserva expiratório, da capacidade funcional e da complacência do sistema respiratório.⁵¹

Em 21 de dezembro de 2020, o número de óbitos acumulados no Brasil era 187.291,52 e no mundo 1.690.061 mortes foram contabilizadas.⁵³ O alerta sobre o perigo da presença de comorbidades e a COVID-19 ganha destaque quando a doença se estabelece em indivíduos obesos, principalmente na faixa etária menor de 60 anos de idade, os quais não são considerados grupo de risco.^{32,34,54-59}

Conforme o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde,⁶⁰ divulgado em setembro de 2020 sobre o novo coronavírus, entre os óbitos confirmados por COVID-19, 63,7% apresentavam pelo menos um fator de risco. Em todos os grupos de risco, a grande maioria dos indivíduos tinha 60 anos ou mais, exceto para obesidade onde os números podem ser equiparados

com indivíduos jovens (3.272 indivíduos com 60 anos ou mais e 2.959 em indivíduos com idade inferior a 60 anos).⁶⁰ Até o momento, ainda não é possível saber com precisão a média de idade do grupo, no entanto, o dado é um sinal de alerta para o país, já que o número de casos de obesidade teve um aumento expressivo nos últimos anos. De acordo com estudos conduzidos tanto no Brasil quanto em outros países que já foram epicentros da doença, indivíduos com COVID-19 grave apresentavam três ou mais comorbidades, associadas ao pior prognóstico da doença (figura 2).^{30,35,54,55,58,59,61-78} Deste modo, os diferentes estudos sugerem o risco de agravamento da COVID-19 devido à presença de obesidade, com destaque para indivíduos adultos com idade inferior a 65 anos.

Portanto, buscamos elucidar e trazer as atuais contribuições por meio de uma revisão sistematizada da literatura, dos estudos que versam sobre a inter-relação obesidade-metainflamação no curso e estabelecimento da COVID-19, seu impacto sobre o prognóstico da doença, bem como citar perspectivas futuras sobre o tratamento da COVID-19 em pacientes obesos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi elaborado a partir de uma revisão de literatura de artigos científicos publicados entre 2002 e 2020, indexados nas bases de dados PubMed (*National Library of Medicine and The National Institute of Health*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), NCBI (*National*

Center for Biotechnology Information) e Periódicos CAPES. Foram utilizados os seguintes descritores: "obesity", "obesity and COVID-19", "comorbidities and infections", "comorbidities and COVID-19", "SARS-CoV-2", "obesity and infection", "inflammatory response and COVID-19". Foram selecionadas 184 referências, as quais contemplavam estudos com delineamento experimental, ensaios clínicos, randomizados ou não, além de estudos observacionais. Foram excluídos desse estudo, editoriais, correspondências, resumos de conferências e comentários de artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Infecção por Sars-CoV-2 e resposta inflamatória

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus estruturalmente semelhante ao SARS-CoV (aproximadamente 79%) e agente causador da nova pandemia de coronavírus, doença conhecida como COVID-19.⁷⁹⁻⁸¹ Desde seu surgimento em dezembro de 2019, a doença evoluiu como uma emergência mundial de saúde.⁸² A COVID-19 foi declarada pandemia global em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde e desde a sua identificação em dezembro de 2019 em Wuhan, província de Hubei na China, produziu um número total de fatalidades significativamente superior aos registrados em outros surtos provocados por coronavírus no século 21 como SARS-CoV e MERS-

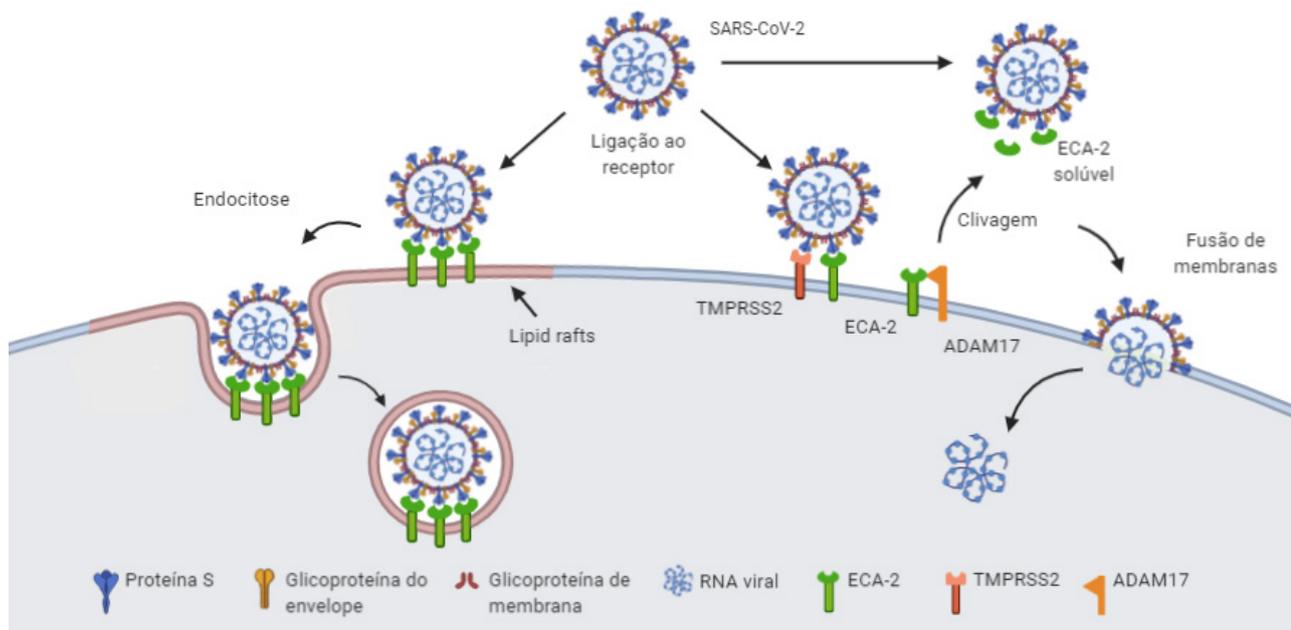


Figura 1: Formas de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira e liberação do RNA viral.

O vírus pode infectar a célula hospedeira por endocitose, a partir da ligação da proteína S à ECA-2 ou por fusão de membrana, a partir da ligação conjunta da proteína S à ECA-2 e clivagem mediada por protease serina 2 (TMPRSS2). ECA-2 também pode ser clivada por uma metaloproteinase (ADAM-17) e sua forma solúvel interceptar a entrada do vírus por fusão de membranas.

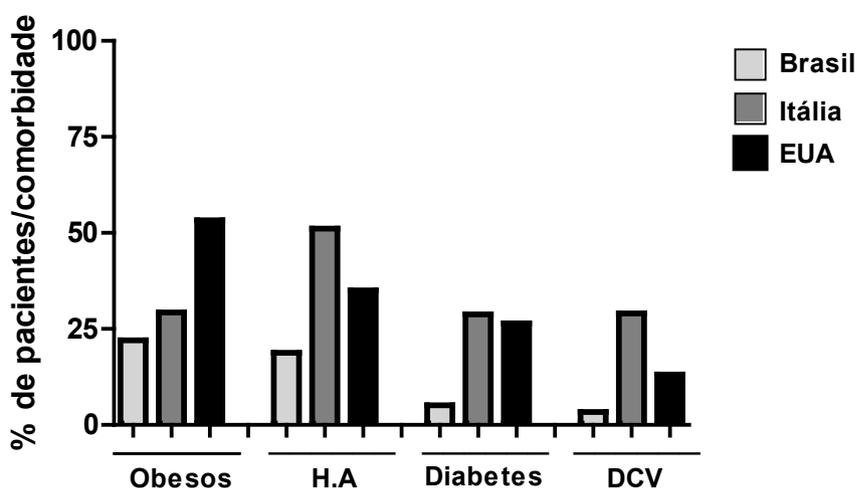


Figura 2: Porcentagem de pacientes diagnosticados com COVID-19, com idade inferior a 65 anos em diferentes epicentros da doença.

H.A: hipertensão arterial; DCV: doenças cardiovasculares. Os dados foram compilados das referências: Garg et al⁷⁶; Palmieri et al⁶⁷; Rezende et al⁶⁸.

CoV.^{83,84} Assim, juntamente com as investigações sobre a virologia do SARS-CoV-2, a compreensão dos processos fisiológicos e imunológicos fundamentais, subjacentes às manifestações clínicas da COVID-19 é vital para a identificação e o planejamento racional para terapias mais eficazes.

A infecção por SARS-CoV-2, semelhante à infecção por SARS-CoV, caracteriza-se por respostas inflamatórias agressivas que resultam em danos às vias aéreas. Portanto, a gravidade em pacientes, não se deve apenas à infecção viral, mas também à responsividade do próprio hospedeiro. A resposta imunológica local, culmina com o recrutamento de macrófagos e monócitos, os quais liberam citocinas e ativam células T e B da resposta imunológica adaptativa.⁴⁶ Na maioria dos casos, esse processo é capaz de resolver a infecção, entretanto, em um número expressivo de indivíduos ocorre uma resposta disfuncional e exacerbada, o que pode trazer graves danos ao tecido pulmonar e patologia sistêmica, levando os pacientes a óbito.^{46,85} Essa disfunção conhecida como “tempestade de citocinas” ocorre devido à intensa liberação de citocinas como o fator de necrose tumoral- α (TNF)-alpha, interleucina (IL)-1, IL-6, IL-17, IL-18, IFN- γ , proteína C reativa e dímero-D, por células epiteliais, células endoteliais, monócitos, macrófagos alveolares e células T, em resposta à infecção viral. Quando estes eventos encontram-se associados às infecções secundárias e sepse, são a causa de morte em 28% dos casos fatais da COVID-19.^{24,46,69,85-87} Nestes casos, a inflamação descontrolada inflige danos a múltiplos órgãos levando à falência de órgãos, especialmente dos sistemas cardíaco, hepático e renal.²⁴

Impacto da metainflamação no estabelecimento da COVID-19

Os pacientes obesos apresentam um estado inflamatório de baixo grau ou metainflamação.^{8,13} Isso também pode contribuir na evolução para um pior prognóstico e aumento das disfunções imunológicas durante o desenvolvimento da doença (figura 3). Além disso, o tecido adiposo pode representar um reservatório para a sobrevivência e replicação viral,^{24,88,89} o que explicaria as evoluções graves e consequentemente maior número de óbitos nos pacientes obesos infectados pelo SARS-CoV-2.

A ativação crônica e de baixo grau do sistema imunológico – conhecida como inflamação metabólica ou metainflamação, é orquestrada por células adiposas e imunológicas em resposta ao excesso de nutrientes, considerado o gatilho inflamatório na obesidade.¹³ Assim, a ativação exacerbada e prolongada de ambas as respostas imunológicas inata e adaptativa têm efeitos metabólicos e sistêmicos.⁹⁰⁻⁹⁴ Isso contribui para a quebra da homeostase do organismo, gerando disfunções fisiológicas que exercem um papel fundamental na progressão de outros distúrbios metabólicos. Dentre eles, podemos citar dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doença cardiovascular e câncer.^{10,90-92}

Em um estado de sobrecarga metabólica, no qual o consumo de calorias supera o gasto energético, o organismo tenta equilibrar este desbalanço, secretando insulina, estocando lipídeos no tecido adiposo e oxidando ácidos graxos no músculo.^{10,93} Mantida a sobrecarga,

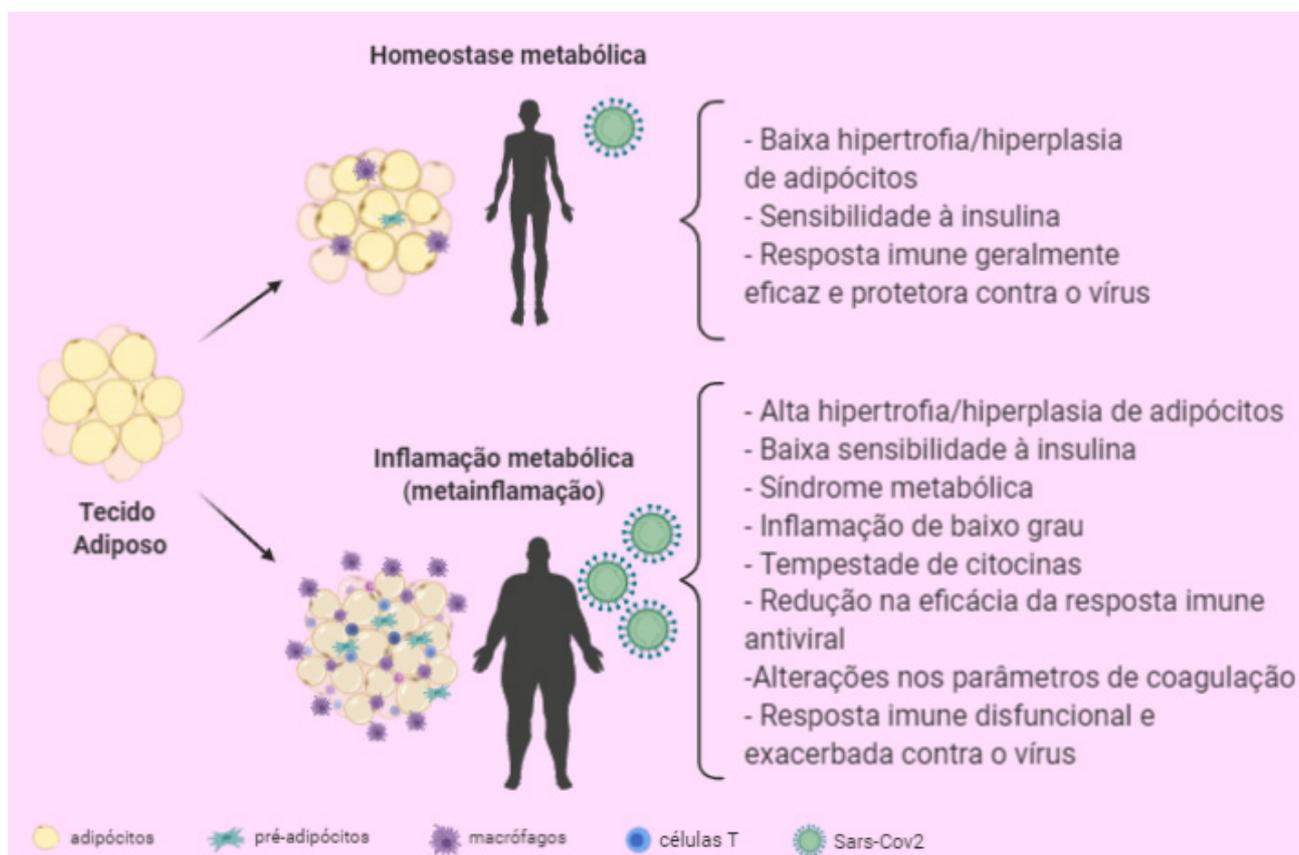


Figura 3: Papel da obesidade na COVID-19.

Análise de diferentes parâmetros associados a homeostasia metabólica e inflamação metabólica relacionado ao desenvolvimento e pior prognóstico da COVID-19.

fatores como o aumento descontrolado do número e conteúdo de adipócitos pode desencadear lipotoxicidade, caracterizada pela toxicidade de ácidos graxos livres, presentes quando a quantidade de lipídeos no organismo excede a capacidade de armazenamento em adipócitos, causando efeitos deletérios. O estabelecimento desse quadro, associado à necrose celular, ativação de células residentes, como macrófagos, células NK, linfócitos T, linfócitos B, secreção de quimiocinas e citocinas provenientes de adipócitos e macrófagos do tecido adiposo (ATM's), corroboram para o estabelecimento do quadro inflamatório crônico. Assim, macrófagos e outras células do sistema imunológico são recrutados para o tecido adiposo, principalmente em resposta à secreção de citocinas pró-inflamatórias por células residentes, como TNF- α , IL-6 e proteína 1 quimioatrativa de monócitos (MCP-1).^{6-13,23-25}

A elevação dos níveis de leptina no sangue, uma adipocina produzida majoritariamente pelo tecido adiposo e que atua no controle da ingestão alimentar, é causada pelo aumento da adiposidade e pode levar à sua resistência pelo organismo.⁹⁵ Além disso, baixos níveis de adiponectina, uma outra adipocina produzida pelo tecido adiposo e que atua na regulação da glicemia e no catabolismo de ácidos graxos, são

observados na obesidade.⁹⁶⁻⁹⁸ Assim, este ambiente hormonal se torna favorável à desregulação da resposta imunológica, contribuindo para a patogênese e complicações relacionadas ao desenvolvimento da obesidade.^{27,93,94,99-104}

Efeito amplificador da obesidade a nível pulmonar e sistêmico desencadeado por infecções virais

A obesidade também mantém uma inflamação crônica nas vias respiratórias, apresentando maior suscetibilidade a lesão pulmonar aguda causada por infecções virais, como o H1N1, causador da influenza A.^{105,106} Diferentes estudos com H1N1, também demonstraram uma redução da ativação de macrófagos no microambiente obesogênico, explicando o surgimento de indivíduos resistentes a antivirais e variantes de escape de vacina na população obesa.^{17,19,20,22,26,27,107}

Indivíduos obesos e diabéticos podem apresentar alterações numéricas e funcionais de neutrófilos, monócitos/macrófagos e linfócitos, levando a respostas ineficientes de células T CD8⁺ citotóxicas, T CD8⁺ de memória, inibição da resposta de anticorpos e diminuição da produção de IFN- γ .^{14-16,18-22} O atraso

na produção de IFN- γ permite maior replicação do RNA viral, aumentando as chances de surgimento de estirpes mais virulentas.^{14,15,18,108} Isso pode desencadear uma maior suscetibilidade ao patógeno e um atraso na resolução da infecção viral, gerando infecções bacterianas secundárias e contribuindo para a ineficácia de algumas vacinas.^{17-19,108,109}

O aumento nos níveis de marcadores pró-inflamatórios, como pró-calcitonina, proteína C-reativa, ferritina e citocinas circulantes como IL-6, IL-8, receptor de IL-2, TNF- α , além de neutrofilia, foram detectados em pacientes diabéticos com COVID-19 grave, em comparação com pacientes não diabéticos.^{64,110-115}

Assim, a resposta inflamatória na obesidade pode alterar a responsividade sistêmica do organismo ao enfrentar infecções por diferentes patógenos.²⁴ Esses fenômenos por sua vez, podem gerar um efeito amplificador da resposta imunológica ao SARS-CoV2, tornando a obesidade um fator de risco para o desenvolvimento da COVID-19.

A obesidade como fator predisponente para um pior prognóstico da Covid-19

No início da pandemia causada pelo novo coronavírus, poucos estudos buscaram investigar detalhadamente a relação entre obesidade e o curso do desenvolvimento da COVID-19. Assim como na pandemia pelo vírus da influenza A, H1N1 em 2009, obesidade e diabetes foram associadas ao aumento do risco de complicações da doença.^{24,34,37,54,58,59,116,117} A duração prolongada dessas comorbidades foi um fator de risco para hospitalização e morte, mesmo em indivíduos sem outras condições patológicas crônicas.^{34,116-118}

Diferentes estudos foram desenvolvidos demonstrando como os fatores de risco associados à obesidade podem culminar com o agravamento da COVID-19 (tabela 1).^{30,32,35,54,55,58,59,61-74,76,78,110} Dentre os trabalhos realizados, destaca-se o do Instituto Lille Pasteur,⁷² com 124 pessoas internadas infectadas com SARS-CoV-2 de 27 de fevereiro a 5 de abril de 2020.⁷² Os resultados mostraram que destes pacientes, 47,6% eram obesos, ou seja, apresentavam índice de massa corporal (IMC), maior que 30 Kg/m² e 28,2% apresentavam obesidade grave (IMC \geq 35 Kg/m²).⁷² Este mesmo estudo demonstrou que 85 pacientes (68,6%) utilizaram ventilação mecânica, sendo que a proporção foi maior entre os obesos graves (85,7%).⁷² Dessa forma, observa-se que a gravidade da infecção aumenta à medida que o IMC cresce.

O Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC),⁷⁶ reportou em seu relatório semanal de morbidade e mortalidade de 17 de abril que, para o período de 1 a 30 de março de 2020, 1.482 pacientes com COVID-19 confirmada em laboratório foram hospitalizados, sendo as maiores taxas de hospitalização entre adultos com idade \geq 65 anos (43,4%).⁷⁶ O CDC

também constatou que, do número total de pacientes, 178 (12%) tinham registros sobre comorbidades associadas, e destes, 89,3% tiveram uma ou mais comorbidades, sendo as mais comuns, hipertensão arterial (49,7%), obesidade (48,3%), doença pulmonar crônica (34,6%), diabetes mellitus (28,3%) e doenças cardiovasculares (27,8%).^{76,119}

Corroborando estes dados, Petrilli et al⁵⁵ analisaram o prognóstico de 4.103 pacientes. Dentre eles, 44,6% eram cardiopatas, 39,8% obesos e 31,8% diabéticos. Destes, 2.104 (51,3%) foram acompanhados em domicílio e 1.999 (48,7%) precisaram de hospitalização.⁵⁵ Ao fim da análise, os autores constataram que o IMC elevado era a comorbidade que mais resultava em internação e necessidade de ventilação mecânica. Além disso, os casos mais graves eram de indivíduos com maior número de marcadores inflamatórios (como proteína C-reativa, dímero-D e pro-calcitonina) e com complicações decorrentes da hipercoagulabilidade (incluindo embolia pulmonar e formação de trombos microscópicos).^{30,120,121}

As alterações nos parâmetros da coagulação e eventos trombóticos em pacientes obesos também aparecem relacionados ao pior prognóstico e óbito nos pacientes infectados por SARS-CoV-2.^{24,62,122-132} A ativação/dano das células endoteliais devido à ligação do SARS-CoV-2 ao receptor da ECA-2 promove inflamação aguda e hipercoagulação, importante para explicar a carga trombótica observada, sendo maior a severidade em indivíduos com IMC elevado.^{113,133} De acordo com Pinheiro et al¹³⁴, os níveis de expressão de ECA-2 podem ser maiores no tecido adiposo devido ao aumento do número de novas células adiposas geradas na obesidade.¹³⁴ Esses dados sugerem que o tecido adiposo também pode ser vulnerável ao SARS-CoV-2.¹³⁵ A expressão do gene ECA-2 e da proteína receptora ECA-2 mostraram ser cruciais na infecção, facilitando a entrada do vírus na célula através de glicoproteínas S (proteínas espícula).^{24,33,43,136-140}

Concentrações mais elevadas do dímero-D e fibrinogênio, marcadores de formas graves de COVID-19, também foram relatadas em pacientes com diabetes em comparação àqueles sem diabetes. Tal achado sugere que pacientes diabéticos podem estar mais propensos a desenvolver anormalidades na coagulação durante a infecção, o que está associado ao pior prognóstico da COVID-19.^{64,115,121,141,142}

Perspectivas e avanços para potenciais alvos terapêuticos

Atualmente, várias terapias imunossupressoras destinadas à limitação do dano imunomediado na COVID-19 estão em desenvolvimento. Alvos terapêuticos têm visado a resposta inflamatória focando na indução de mediadores apropriados para melhor combater o agente infeccioso e reestabelecer a homeostase e a

Tabela 1: Principais comorbidades associadas ao risco de complicações na progressão da COVID-19.

Autor principal	N	Idade (Média)	Homens (%)	Mulheres (%)	Obesos (%)	HA (%)	Diabetes (%)	DCV (%)
Simonnet et al ⁷²	124	60	73	27	75,8	48,3	22,5	NR
Kim et al ⁷³	28	42	53,6	46,4	17,9	NR	7,1	NR
Liu et al ⁷⁴	61	40	50,8	49,2	NR	19,7	8,2	1,6
Chawla et al ⁷⁰	76819	74,5*	52,8	47,2	45,4	37,4	19,9	20,1
Hamer et al ⁷¹	334329	56,4	45,6	54,4	66,6	56,1	4,8	5,1
Petrilli et al ⁵⁵	4103	52	50,5	49,5	26,8	24	15	30,1
Garg et al ⁷⁶	1482	74,5*	54,4	45,6	48,3	49,7	28,3	27,8
Guan et al ⁷⁷	1099	47	58,1	41,9	NR	15,0	7,4	3,8
Huang et al ⁷⁸	41	49	73	27	NR	14,6	19,5	15,0
Chen et al ¹¹³	904	56	46,5	53,4	NR	30,2	15	10,1
Barrasa et al ⁶¹	48	63	56	44	48	44	19	10
Arentz et al ⁶²	21	70	52	48	NR	NR	33	NR
Deng et al ³⁵	1023	55	63,8	36,2	NR	39,7	19,7	22,7
Wang et al ⁶³	138	56	54,3	45,7	NR	31,2	10,1	19,6
Zhou et al ³⁰	191	56	62	38	NR	30	19	8,0#
Yan et al ¹⁴⁰	193	64	59,1	40,9	NR	NR	24,9	NR
Yang et al ¹¹⁵	52	60	77	33	NR	NR	NR	23,0
Wu et al ⁵⁸	201	51	63,7	36,3	NR	19,4	10,9	4,0
Bello-Chavolla et al ⁶⁵	51633	46,6	57,7	42,3	20,7	21,6	18,3	2,7
Guo et al ³²	187	58,5	48,7	51,3	NR	32,6	15,0	11,2
Onder et al ⁵⁴	355	79,5	70	30	NR	NR	35,5	42,5
Palmieri et al ⁶⁷	3032	65**	66,6	33,4	11	68,3	30,1	77
Rezende et al ⁶⁸	51770	44,3	45	55	22,1	23,7	7,2	7
Zhang et al ⁶⁹	82	72,5	65,9	34,1	NR	56,1	18,3	20,7

*: % da média de pacientes com idade ≥ 50 anos; #: doença coronariana apenas; **: média de indivíduos ≥ 65 anos; HA: Hipertensão arterial; DCV: doença cardiovascular; NR: não relatado

recuperação tecidual. Dentre eles destacam-se ensaios com corticosteroides e agentes imunomoduladores como antiparasitários e antibióticos.^{24,143-146} Ensaios com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs),^{147,148} terapias adjuvantes que atuam absorvendo um amplo espectro de citocinas e antagonistas de citocinas pró-inflamatórias (como da IL-6 e TNF-alpha) também têm sido importantes, assim como estudos sobre os efeitos

do direcionamento de granulócitos.^{14,15,149-151}

Além disso, um alvo de estudo são os medicamentos anti-hipertensivos, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs) e o seu papel no risco de desenvolvimento da COVID-19. Entretanto, a relação entre a progressão da doença e uso de tais medicamentos ainda não está totalmente

elucidada. Alguns dados indicam que a exposição a IECA/BRAs não está associada a um maior risco de desenvolvimento da COVID-19, bem como não foram relacionados a um maior risco de infecção grave ou mortalidade.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Além disso, a exposição a IECA/BRAs foi associada a um menor risco de mortalidade em comparação com medicamentos anti-hipertensivos não IECA/BRAs.¹⁵³ Assim, as evidências atuais não confirmaram a preocupação de que a exposição a IECA/BRAs seja prejudicial em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

Além de tratamentos com medicamentos anti-hipertensivos específicos, drogas usadas no tratamento da diabetes tipo 2 (rosiglitazona e pioglitazona), podem induzir a expressão de ECA-2 em diferentes tecidos, aumentando a suscetibilidade do paciente à adesão/infecção e propagação do vírus nas células hospedeiras.^{33,155-159} Entretanto, outros estudos sugerem que esses mesmos medicamentos poderiam proteger contra COVID-19, através da redução da expressão de ECA-2, demonstrando um papel importante dessa enzima na redução da inflamação.^{160,161}

Além disso, estudos com o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-gamma (PPAR- γ), sugerem um importante papel deste receptor nuclear como aliado na identificação de possíveis alvos moleculares para um futuro desenvolvimento de fármacos. Agonistas de PPAR- γ , como a pioglitazona, podem induzir um aumento da expressão de ECA-2 nos tecidos sensíveis à insulina provavelmente através da modulação do sistema renina-angiotensina.¹⁵⁹ O PPAR- γ também é um regulador chave da inflamação e do metabolismo lipídico, sua ativação antagoniza vias inflamatórias como a do fator nuclear (NF)- κ B, proteína ativadora-1 (AP-1) e proteínas transdutoras de sinais e ativadoras da transcrição (STATs), resultando especificamente na redução de citocinas inflamatórias, como IL-6 e INF- γ .¹⁶²⁻¹⁶⁷

Dentre os medicamentos administrados a pacientes obesos e/ou diabéticos, capazes de modular positivamente o sistema imunológico podemos citar os ativadores da proteína cinase ativada por AMP (AMPK), uma enzima que exerce efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e estimulador de PPAR- γ .¹⁹ Dentre eles citamos a metformina,^{168,169} o aminoimidazol carboxamida ribonucleotídeo (AICAR) e os agonistas de PPAR γ ,^{19,170} todos capazes de reduzir respostas pró-inflamatórias em combinação ou não. Assim, é importante considerar todos estes como possíveis potenciais alvos terapêuticos antivirais/imunomoduladores para o tratamento de infecções virais.^{19,169-171}

Considerando a interação entre coagulopatias e inflamação, a combinação de anti-inflamatórios e medicamentos anticoagulantes podem ser fundamentais para evitar complicações em pacientes obesos com a COVID-19.²⁴ Além da heparina já recomendada, por seu potencial anticoagulante, anti-inflamatório e agora

também antiviral,^{121,172-174} outras drogas anticoagulantes também têm sido estudadas, como as antitrombinas e o antifator Xa.¹⁷⁵

Dentre os estudos com moléculas lipídicas, com potencial terapêutico para a terapia antiviral, destacamos o papel das balsas lipídicas, *lipid-rafts*, na infectividade do novo coronavírus.¹⁷⁶ As *lipid-rafts* são microdomínios específicos de membrana ricos em esfingolipídeos, colesterol e proteínas específicas, que funcionam como plataformas de sinalização celular, facilitando a interação das células com o ambiente externo. Entretanto, essa propriedade única desses microdomínios os torna susceptíveis a processos de adesão/interação e infecção viral.¹⁷⁷ Nos estágios iniciais de infecção, o SARS-CoV-2 ataca a membrana plasmática da célula em regiões específicas, ricas em microdomínios de colesterol que facilitam a interação entre a proteína S e seu receptor, a ECA-2 (figura 1).^{121,178,179} Em estudos anteriores com SARS, inibidores moleculares da ligação do vírus à célula, os quais são dependentes de lipídeos celulares, como a metil- β -ciclodextrina (M β CD) e outros compostos com atividade depletiva de colesterol, foram usados para inibir a fixação do vírus na célula hospedeira.^{75,179} Além de ter atividade antiviral e não-tóxica, essas macromoléculas mimetizam locais de interação para o vírus envelopado, competindo com sítios de infecção em células hospedeiras e alterando os níveis de expressão de ECA-2.^{180,181}

Outras moléculas lipofílicas, classificadas como fitoesteróis também podem interagir facilmente com as *lipid-rafts*, levando à redução do colesterol na membrana, desestabilização de sua estrutura e influenciando nas atividades de sinalização bioquímica a jusante das *lipid-rafts*.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Na imunidade adaptativa, pesquisas com células T específicas na eliminação de vírus, a neutralização por anticorpos, terapias que inibem infecção viral e a regulação do sistema imunológico disfuncional, devem ser consideradas estratégias importantes no desenvolvimento de vacinas.⁴⁶

Em todos os estudos, deve ser considerada a associação entre a disfunção imunometabólica decorrente tanto da gravidade da doença quanto da obesidade associada à metainflamação em pacientes com a COVID-19. Isso também ajudará a identificar biomarcadores inflamatórios relacionados à gravidade da doença para triagem eficaz dos pacientes.

CONCLUSÃO

Fatores hormonais e ambientais, resposta imunológica inata e adaptativa deficiente, sedentarismo e herança genética, são importantes determinantes da gravidade da infecção viral por SARS-CoV-2 em pacientes obesos. De acordo com evidências recentes, a obesidade associada a outras comorbidades não apenas aumenta

o risco de infecção e complicações da COVID-19, como também aumenta a chance de aparecimento de estirpes mais virulentas do vírus, prolonga a sua propagação por toda a população e, eventualmente, pode aumentar a taxa de mortalidade geral. Além disso, a obesidade e o SARS-CoV-2 podem compartilhar elementos comuns da resposta imunológica e do processo inflamatório (metainflamação) e possivelmente também interagem e convergem com vias de sinalização comuns que amplificam distúrbios metabólicos, o que leva a exacerbação da infecção pelo SARS-CoV-2 em indivíduos obesos.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não terem conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Body Mass Index [Internet]. The global health observatory. 2020. [Citado em 2020 set 10] Disponível em: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/body-mass-index-\(bmi\)](https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/body-mass-index-(bmi))
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016; 387(10026):1377-96.
3. Ministério da Saúde (BR). Vigitel Brasil 2020 [Internet]. 2020. [Citado em 2020 set. 10] Disponível em: <https://irp-cdn.multiscreensite.com/63a687e5/files/uploaded/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf>
4. World Health Organization. Obesity [Internet]. 2020. [Citado em 2020 dez. 15] Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1.
5. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB et al. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(2):142-50.
6. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*. 2008; 454(7203):455-62.
7. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:415-45.
8. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Obes Lipotoxicity, Adv Exp Med Biol*. 2017; 960.
9. Weisberg SP, Leibel RL, Anthony W, Jr F, Weisberg SP, Mccann D et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112(12):1796-808.
10. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121):860-7.
11. Nieuwdorp M, Stoes ESG, Meijers JCM, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5(2):155-9.
12. Jaganjac M, Almuraikhy S, Al-Khelaifi F, Al-Jaber M, Bashah M, Mazloum NA et al. Combined metformin and insulin treatment reverses metabolically impaired omental adipogenesis and accumulation of 4-hydroxynonenal in obese diabetic patients. *Redox Biol*. 2017; 12:483-90.
13. Engin AB. Adipocyte-macrophage cross-talk in obesity. *Obes Lipotoxicity, Adv Exp Med Biol*. 2017; 960:327-43.
14. Teran-Cabanillas E, Montalvo-Corral M, Caire-Juvera G, Moya-Camarena SY, Hernández J. Decreased interferon- α and interferon- β production in obesity and expression of suppressor of cytokine signaling. *Nutrition*. 2013; 29(1):207-12.
15. Terán-Cabanillas E, Hernández J. Role of leptin and SOCS3 in inhibiting the type I interferon response during obesity. *Inflammation*. 2017; 40(1):58-67.
16. Park S, Jeon JH, Min BK, Ha CM, Thoudam T, Park BY et al. Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolic remodeling: differential pyruvate dehydrogenase complex functions in metabolism. *Diabetes Metab J*. 2018; 42(4):270-81.
17. Honce R, Karlsson EA, Wohlgemuth N, Estrada LD, Meliopoulos VA, Yao J. Obesity-related microenvironment promotes emergence of virulent influenza virus strains. *Am Soc Microbiol*. 2020; 11(2):1-16.
18. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol*. 2019; 10:1-15.
19. Luzzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020; 57(6):759-64.
20. Karlsson EA, Hertz T, Johnson C, Mehle A, Krammer F, Schultz-Cherry S. Obesity outweighs protection conferred by adjuvanted influenza. *MBio*. 2016; 7(4):1144-16.
21. Ahn SY, Sohn SH, Lee SY, Park HL, Park YW, Kim H et al. The effect of lipopolysaccharide-induced obesity and its chronic inflammation on influenza virus-related pathology. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015; 40(3):924-30.
22. Xue KS, Stevens-Ayers T, Campbell AP, Englund JA, Pergam SA, Boeckh M et al. Parallel evolution of influenza across multiple spatiotemporal scales. *Elife*. 2017; 6:1-16.

23. Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev.* 2015; 16(12):1017-29.
24. 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.* 2020; 11:1-16.
25. 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.* 2020:1-17.
26. Neidich SD, Green WD, Jennifer R, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Noah TL et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. 2017; 41(9):1324-30.
27. Bandaru P, Hemalatha R, Nappanveetil G. The impact of obesity on immune response to infection and vaccine: an insight into plausible mechanisms. *Endocrinol Metab Syndr.* 2013; 02(02).
28. Valencak TG, Osterrieder A, Schulz TJ. Sex matters: the effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. *Redox Biol.* 2017; 12:806-13.
29. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020; 14(2):185-92.
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054-62.
31. Zhou J, Tan J. Letter to the editor: diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism.* 2020; 107:154216.
32. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 2019(7):811-8.
33. Filardi T, Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J Endocrinol Invest.* 2020; 43(8):1053-60.
34. 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.
35. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020; 24(1):1-3.
36. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet.* 2020; 395(10236):1544-5.
37. Finucane FM, Davenport C. Coronavirus and obesity: could insulin resistance mediate the severity of Covid-19 infection? *Front Public Heal.* 2020; 8:1-5.
38. Xie J, Zu Y, Alkhatib A, Pham TT, Gill F, Jang A et al. Metabolic syndrome and COVID-19 mortality among adult black patients in New Orleans. 2020; 1-6.
39. Fung TS, Liu DX. The ER stress sensor IRE1 and MAP kinase ERK modulate autophagy induction in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology.* 2019; 533:34-44.
40. Shi C-S, Qi H-Y, Boullaran C, Huang N-N, Abu-Asab M, Shelhamer JH et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J Immunol.* 2014; 193(6):3080-9.
41. Fung TS, Liu DX. Human coronavirus : host-pathogen interaction. 2019; 1-29.
42. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020; 181(2):281-292.
43. 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):271-280.
44. Shang J, Wan Y, Liu C, Yount B, Gully K, Yang Y et al. Structure of mouse coronavirus spike protein complexed with receptor reveals mechanism for viral entry. *PLoS Pathog.* 2020; 16(3):1-19.
45. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4):562-9.
46. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(6):363-74.
47. Furuhashi M, Moniwa N, Takizawa H, Ura N, Shimamoto K. Potential differential effects of renin-angiotensin system inhibitors on SARS-CoV-2 infection and lung injury in COVID-19. *Hypertens Res.* 2020; 43(8):837-40.
48. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância epidemiológica. Emergência saúde pública de importância nacional pela doença

- pelo coronavírus 2019 [Internet]. 2020. [Citado em 2020 dez. 15] Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais-2.pdf
49. García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11:4-8.
50. Busetto L, Bettini S, Fabris R, Serra R, Dal Pra C, Maffei P et al. Obesity and COVID-19: an Italian Snapshot. *Obesity.* 2020; 28(9):1600-5.
51. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity.* 2020; 28(6):1005.
52. Ministério da Saúde (BR). Coronavírus Brasil [Intenet]. 2020. [citado em 2020 dez. 21] Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
53. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Intenet]. [citado em 2020 dez. 21] Disponível em: <https://covid19.who.int/table>
54. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA J Am Med Assoc.* 2020; 323(18):1775-6.
55. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369:1-15.
56. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020; 14(4):283-7.
57. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020; 14(4):303-10.
58. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(7):934-43.
59. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5):475-81.
60. Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico especial 31 [Internet]. 2020. [citado em 2020 set. 18] Disponível em: http://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/17/Boletim_epidemiologico_COVID_31.pdf
61. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020; 1-9.
62. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *J Am Med Assoc.* 2020; 323(16):1612-4.
63. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA J Am Med Assoc.* 2020; 323(11):1061-9.
64. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8(1):1-9.
65. Bello-Chavolla O, Bahena-López J, Antonio-Villa N, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(8):2752-61.
66. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA J Am Med Assoc.* 2020; 323(15):1488-94.
67. Palmieri L, Vanacore N, Donfrancesco C, Lo Noce C, Canevelli M, Punzo O et al. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with COVID-19 by age group in Italy. *Journals Gerontol Ser A.* 2020; 1-5.
68. Rezende LFM, Thome B, Schweitzer MC, de Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2020; 54:1-9.
69. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020; 15(7).
70. Rizzo S, Chawla D, Zalocusky K, Keebler D, Chia J, Lindsay L et al. Descriptive epidemiology of 16.780 hospitalized COVID-19 patients in the United States. *MedRxiv.* 2020; 1-20.
71. Hamer M, Gale CR, Kivimäki M, Batty GD. Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: a community-based cohort study of adults in the United Kingdom. *Proc Natl Acad Sci.* 2020; 117(35):21011-3.
72. 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.

73. Kim ES, Chin BS, Kang CK, Kim NJ, Kang YM, Choi JP et al. Clinical course and outcomes of patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a preliminary report of the first 28 patients from the Korean cohort study on COVID-19. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(13):1-12.
74. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020; 18(1).
75. Guo H, Huang M, Yuan Q, Wei Y, Gao Y, Mao L et al. The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by coronavirus infectious bronchitis virus beaudette strain. *PLoS One.* 2017; 12(1):1-12.
76. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory confirmed coronavirus disease 2019 - Covid-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *Morb Mortal Wkly Report, US Dep Heal Hum Serv Dis Control Prev.* 2020; 69(15):458-64.
77. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-20.
78. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497-506.
79. Vavougios GD. A data-driven hypothesis on the epigenetic dysregulation of host metabolism by SARS coronavirus infection: potential implications for the SARS-CoV-2 modus operandi. *Med Hypotheses.* 2020; 140:109759.
80. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798):270-3.
81. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224):565-74.
82. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: the most important research questions. *Cell Biosci.* 2020; 10(1):1-5.
83. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China - Key questions for impact assessment. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):692-4.
84. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(8):523-34.
85. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229):1033-4.
86. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 2020; 50(4):382-3.
87. Mirsoian A, Bouchlaka MN, Sckisel GD, Chen M, Pai CCS, Maverakis E et al. Adiposity induces lethal cytokine storm after systemic administration of stimulatory immunotherapy regimens in aged mice. *J Exp Med.* 2014; 211(12):2373-83.
88. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis.* 2018; 218(9):1378-82.
89. Bourgeois C, Gorwood J, Barrail-Tran A, Lagathu C, Capeau J, Desjardins D et al. Specific biological features of adipose tissue, and their impact on HIV persistence. *Front Microbiol.* 2019; 10:1-25.
90. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a disease. *Med Clin North Am.* 2018; 102(1):13-33.
91. Secretan BL, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(8).
92. Hernández HR, Hernández LES, Ramírez GR, Reyes RMA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013:11.
93. Emanuela F, Grazia M, Marco DR, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab.* 2012; 2012:1-7.
94. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017; 127(1):1-4.
95. Zhang Y, Chua S. Leptin function and regulation. *Compr Physiol.* 2018; 8(1):351-69.
96. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol.* 2018; 8(3):1031-63.
97. Kita S, Maeda N, Shimomura I. Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019; 129(10):4041-9.
98. Funcke JB, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res.* 2019; 60(10):1648-97.
99. Engin AB, Engin A. Obesity and Lipotoxicity. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960:1-17.

100. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005; 46(11):2347-55.
101. Haiyan Xu, Glenn T. Barnes, Qing Yang et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Screen.* 2003; 112(12):1821-30.
102. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 37:35-40.
103. Guilherme A, Virbasius J V., Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9(5):367-77.
104. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(2):85-97.
105. Tsatsanis C, Margioris AN, Kontoyiannis DP. Association between H1N1 infection severity and obesity-adiponectin as a potential etiologic factor. *J Infect Dis.* 2010; 202(3):459-60.
106. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav.* 2017; 176:139-48.
107. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes.* 2012; 36(8):1072-7.
108. Klinkhammer J, Schnepf D, Ye L, Schwaderlapp M, Gad HH, Hartmann R et al. IFN- λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife.* 2018; 7:1-18.
109. O'Brien KB, Vogel P, Duan S, Govorkova EA, Webby RJ, McCullers JA et al. Impaired wound healing predisposes obese mice to severe influenza virus infection. *J Infect Dis.* 2012; 205(2):252-61.
110. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care.* 2020; 43(7):1399-407.
111. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11(8):875-9.
112. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019; 4(20).
113. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130(5):2620-9.
114. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J et al. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection.* 2020; 48(4):543-51.
115. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem Cell.* 2020; 27(1):125-136.
116. Yang L, Chan KP, Lee RS yin, Chan WM, Lai HK, Thach TQ et al. Obesity and influenza associated mortality: evidence from an elderly cohort in Hong Kong. *Prev Med (Baltim).* 2013; 56(2):118-23.
117. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) disease. *PLoS One.* 2010; 5(3):1-6.
118. Moser JAS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Gu W, Hunsberger S, Galán-Herrera JF et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Respi Viruses.* 2019; 13(1):3-9.
119. Finer N, Garnett SP, Bruun JM. COVID-19 and obesity. *Clin Obes.* 2020; 10(3):1-2.
120. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020; 41(19).
121. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):844-7.
122. Anfossi G, Russo I, Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19(6):440-9.
123. Vilahur G, Ben-aicha S, Badimon L. Cardiovascular research: spotlight issue: "dysfunctional adipocyte and cardiovascular disease". New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Eur Soc Cardiol.* 2017.
124. Barale C, Russo I. Influence of cardiometabolic risk factors on platelet function. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(2):1-27.
125. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a

- higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig.* 2019; 57(4):376-9.
126. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020; 111.
127. Maticic C. Blood vessel injury may spur disease's fatal second phase. *Science (80-)*. 2020; 368(6495):1039-41.
128. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7):1738-42.
129. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95(7):834-47.
130. Connors J, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Am Soc Hematol.* 2021; 135(23):2033-40.
131. Campello E, Zabeo E, Radu CM, Spiezia L, Gavasso S, Fadin M et al. Hypercoagulability in overweight and obese subjects who are asymptomatic for thrombotic events. *Thromb Haemost.* 2015; 113(1):85-96.
132. Hottz ED, Bozza FA, Bozza PT. Platelets in immune response to virus and immunopathology of viral infections. *Front Med.* 2018; 5.
133. Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care.* 2020; 43(7):1416-26.
134. Pinheiro TA, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, Pinheiro TA, Ferreira ECN, Crespo TS et al. Obesity and malnutrition similarly alters the renin-angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *J Nutr Biochem.* 2017; 48:74-82.
135. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020; 21(6):10-1.
136. Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, Jimenez L, Gonçalves ANA, Ogava RLT, et al. ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020; 222(4):556-63.
137. Liu L, Fang Q, Deng F, Wang H, Yi CE, Ba L et al. Natural mutations in the receptor binding domain of spike glycoprotein determine the reactivity of cross-neutralization between palm civet coronavirus and severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2007; 81(9):4694-700.
138. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4).
139. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020; 94(7).
140. Yan R, Zhang Y, Guo Y, Xia L, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the 2019-nCoV by human ACE2. 2020; 2762:1-10.
141. Marietta M, Coluccio V, Luppi M. COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. *Intern Emerg Med.* 2020; 1-13.
142. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020; 120(6):998-1000.
143. Hui DS. Systemic corticosteroid therapy may delay viral clearance in patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(6):700-1.
144. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. 2020.
145. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(1):83-90.
146. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA J Am Med Assoc.* 2020; 323(18):1824-36.
147. Baigent C, Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382(9894):769-79.
148. Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ.* 2013; 348:12-14.
149. Roumier M, Paule R, Groh M, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. 2020; 4-10.

150. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020; 178:1-4.
151. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020; 395(10234):1407-9.
152. Gracia-Ramos AE. Is the ACE2 overexpression a risk factor for COVID-19 Infection? *Arch Med Res.* 2020; 51(4):345-6.
153. Zhang X, Yu J, Pan L ya, Jiang H yin. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020; 158:1-22.
154. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(25):1-8.
155. Romani-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigo E et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology.* 2015; 156(10):3559-69.
156. Tikoo K, Patel G, Kumar S, Karpe PA, Sanghavi M, Malek V et al. Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications. *Biochem Pharmacol.* 2015; 93(3):343-51.
157. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D et al. Obesity: a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020; 22(1):9-19.
158. Sánchez-Aguilar M, Ibarra-Lara L, Del Valle-Mondragón L, Rubio-Ruiz ME, Aguilar-Navarro AG, Zamorano-Carrillo A et al. Rosiglitazone, a ligand to PPAR γ , improves blood pressure and vascular function through renin-angiotensin system regulation. *PPAR Res.* 2019; 2019:1-13.
159. Zhang W, Xu YZ, Liu B, Wu R, Yang YY, Xiao XQ et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Sci World J.* 2014; 2014:1-8.
160. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020; 1671-81.
161. Prestes RT, Rocha N, Miranda A, Teixeira A, Simoes E Silva A. The anti-inflammatory potential of receptor axis: evidence from basic and clinical research. *Curr Drug Targets. Curr Drug Targets.* 2017; 18:1301-13.
162. Cunard R, Ricote M, DiCampli D, Archer DC, Kahn DA, Glass CK et al. Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferator activated receptors. *J Immunol.* 2002; 168(6):2795-802.
163. Bensinger SJ, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature.* 2008; 454(7203):470-7.
164. Bassaganya-Riera J, Song R, Roberts PC, Hontecillas R. PPAR- γ activation as an anti-inflammatory therapy for respiratory virus infections. *Viral Immunol.* 2010; 23(4):343-52.
165. Darwish I, Mubareka S, Liles WC. Immunomodulatory therapy for severe influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(7):807-22.
166. Almeida PE, Carneiro AB, Silva AR, Bozza PT. PPAR γ expression and function in mycobacterial infection: roles in lipid metabolism, immunity, and bacterial killing. *PPAR Res.* 2012; 2012:1-7.
167. Almeida PE, Roque NR, Magalhães KG, Mattos KA, Teixeira L, Maya-Monteiro C et al. Differential TLR2 downstream signaling regulates lipid metabolism and cytokine production triggered by Mycobacterium bovis BCG infection. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2014; 1841(1):97-107.
168. Senesi P, Montesano A, Luzi L, Codella R, Benedini S, Terruzzi I. Metformin Treatment Prevents Sedentariness Related Damages in Mice. 2016; 2016(5):1-11.
169. Diaz A, Romero M, Vazquez T, Lechner S, Blomberg BB, Frasca D. Metformin improves in vivo and in vitro B cell function in individuals with obesity and Type-2 Diabetes. *Vaccine.* 2017; 35(20):2694-700.
170. Moseley CE, Webster RG, Aldridge JR. Peroxisome proliferator-activated receptor and AMP-activated protein kinase agonists protect against lethal influenza virus challenge in mice. *Influenza Other Respi Viruses.* 2010; 4(5):307-11.
171. Zhao X, Zmijewski JW, Lorne E, Liu G, Park YJ, Tsuruta Y et al. Activation of AMPK attenuates neutrophil proinflammatory activity and decreases the severity of acute lung injury. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2008; 295(3):497-504.
172. Mycroft-West, Su D, Pagani I, Rudd T, Elli S, Guimond S et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin. *bioRxiv.* 2020; 1-22.

173. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci.* 2015; 2015:1-15.
174. Savioli F. Is there a rationale for heparin use among severe COVID-19 patients? *Einstein.* 2020; 18:1-6.
175. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6):46-7.
176. Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E et al. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? *Acta Biomed.* 2020; 91(1):161-4.
177. Bukrinsky M, Mukhamedova N, Sviridov D. Lipid rafts and pathogens: the art of deception and exploitation. *J Lipid Res.* 2020; 61(5):601-10.
178. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol.* 2011; 19(7):368-75.
179. Glende J, Schwegmann-Wessels C, Al-Falah M, Pfefferle S, Qu X, Deng H et al. Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. *Virology.* 2008; 381(2):215-21.
180. Li GM, Li YG, Yamate M, Li SM, Ikuta K. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. *Microbes Infect.* 2007; 9(1):96-102.
181. Cagno V, Tintori C, Civra A, Cavalli R, Tiberi M, Botta L et al. Novel broad spectrum virucidal molecules against enveloped viruses. *PLoS One.* 2018; 13(12):1-18.
182. Verma S. HIV: a raft-targeting approach for prevention and therapy using plant-derived compounds (review). *Curr Drug Targets.* 2009; 10(1):51-9.
183. AbuMweis SS, Barake R, Jones PJH. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res.* 2008; 52:1-18.
184. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(8):965-78.