

A relação entre COVID-19 e alterações no ciclo menstrual em um contexto de pandemia: Uma revisão sistemática da literatura

The relationship between COVID-19 and changes in the menstrual cycle in a pandemic context: A systematic review of the literature

La relación entre COVID-19 y cambios en el ciclo menstrual en un contexto pandémico: Una revisión sistemática de la literatura

Recebido: 08/12/2022 | Revisado: 20/12/2022 | Aceitado: 21/12/2022 | Publicado: 25/12/2022

Mariana Ortolan Thiesen

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9424-0165>
Maternidade Jesus, José e Maria, São Paulo, Brasil
E-mail: familyort@hotmail.com

Talita Yurie Nakata

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9792-2890>
Maternidade Jesus, José e Maria, São Paulo, Brasil
E-mail: tatanakata@gmail.com

Fabiana de Sousa Filgueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8038-0338>
Maternidade Jesus, José e Maria, São Paulo, Brasil
E-mail: fabiana_filgueira@hotmail.com

Giovana Quitério Brunet

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0985-8268>
Maternidade Jesus, José e Maria, São Paulo, Brasil
E-mail: giovaquiterio@hotmail.com

Juliana Luguera Copin Tenório

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-0776>
Maternidade Jesus, José e Maria, São Paulo, Brasil
E-mail: ju_lct@hotmail.com

Melinne Barros Cavalcante Cortez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-7520>
Maternidade Jesus, José e Maria, São Paulo, Brasil
E-mail: melinnebarros@hotmail.com

Laura Maria Bernice Torres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6522-7009>
Maternidade Jesus, José e Maria, São Paulo, Brasil
E-mail: laurambtorres@gmail.com

Tatiana Megale de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-1921>
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil
E-mail: tatimegale232@gmail.com

Resumo

Desde que foi decretada em dezembro de 2019, a pandemia da COVID-19 tomou enormes proporções. Neste contexto em que todos os aspectos da vida humana foram afetados, torna-se importante, no âmbito da saúde feminina, compreender quais os impactos da COVID-19 no ciclo menstrual, visto sua importância na vida das mulheres. O objetivo deste trabalho foi buscar estudos capazes de descrever as mudanças no ciclo menstrual observadas devido à COVID-19 e a fisiopatologia que está ligada a essas alterações, bem como suas consequências. Um ciclo menstrual normal é um indicador de boa saúde, ao passo que distúrbios no ciclo menstrual podem indicar condições subjacentes.. Diferentes tipos de células encontradas nas gônadas mostram a expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e serina protease transmembrana subtipo 2 (TMPRSS2), que fornecem vias de entrada fundamentais para o vírus SARS-CoV-2 na célula. Além disso, os efeitos biológicos sistêmicos da infecção por COVID-19 podem influenciar no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumentando o estresse e, consequentemente, o cortisol, exercendo um efeito global sobre o funcionamento do corpo. A revisão sistemática demonstrou que a COVID-19 influencia, de maneira reversível, no aumento ou diminuição na duração do ciclo, irregularidade menstrual, aumento do fluxo menstrual, escapes intermenstruais e sintomas mais intensos no período pré-menstrual, como dor abdominal e aumento da tensão pré-menstrual. Além disso, o impacto da pandemia na saúde mental e no comportamento sexual podem afetar

a reprodução humana, sendo assim, a pandemia foi associada a um declínio na satisfação sexual, menor libido e menor frequência sexual.

Palavras-chave: Ciclo menstrual; Covid-19; SARS-CoV-2; Revisão sistemática.

Abstract

Since it was decreed in December 2019, the COVID-19 pandemic has taken on enormous proportions. In this context in which all aspects of human life have been affected, it is important, within the scope of women's health, to understand the impacts of COVID-19 on the menstrual cycle, given its importance in women's lives. The objective of this work was to search for studies capable of describing the changes in the menstrual cycle observed due to COVID-19 and the pathophysiology that is linked to these changes, as well as their consequences. A normal menstrual cycle is an indicator of good health, whereas disturbances in the menstrual cycle can indicate underlying conditions. Different types of cells found in the gonads show expression of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane serine protease subtype 2 (TMPRSS2), which provide key entry pathways for the SARS-CoV-2 virus into the cell. In addition, the systemic biological effects of COVID-19 infection can influence the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, increasing stress and, consequently, cortisol, exerting a global effect on the functioning of the body. The systematic review demonstrated that COVID-19 reversibly influences the increase or decrease in cycle length, menstrual irregularity, increased menstrual flow, intermenstrual spotting and more intense symptoms in the premenstrual period, such as abdominal pain and increased premenstrual tension. In addition, the impact of the pandemic on mental health and sexual behavior may affect human reproduction, thus, the pandemic was associated with a decline in sexual satisfaction, lower libido and lower sexual frequency.

Keywords: Menstrual cycle; Covid-19; SARS-CoV-2; Systematic review.

Resumen

Desde que se decretó en diciembre de 2019, la pandemia de la COVID-19 ha tomado proporciones enormes. En este contexto en el que todos los aspectos de la vida humana se han visto afectados, es importante, en el ámbito de la salud de la mujer, comprender los impactos del COVID-19 en el ciclo menstrual, dada su importancia en la vida de las mujeres. El objetivo de este trabajo fue buscar estudios capaces de describir los cambios en el ciclo menstrual observados a causa del COVID-19 y la fisiopatología que se vincula a estos cambios, así como sus consecuencias. Un ciclo menstrual normal es un indicador de buena salud, mientras que las alteraciones en el ciclo menstrual pueden indicar condiciones subyacentes. Diferentes tipos de células que se encuentran en las gónadas muestran expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y el subtipo 2 de serina proteasa transmembrana (TMPRSS2), que proporcionan vías de entrada clave para el virus SARS-CoV-2 en la célula. Además, los efectos biológicos sistémicos de la infección por COVID-19 pueden influir en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, aumentando el estrés y, en consecuencia, el cortisol, ejerciendo un efecto global sobre el funcionamiento del organismo. A revisão sistemática demonstrou que a COVID-19 influencia, de maneira reversível, no aumento ou diminuição na duração do ciclo, irregularidade menstrual, aumento do fluxo menstrual, escapes intermenstruais e sintomas mais intensos no período pré-menstrual, como dor abdominal e aumento da tensão premenstrual. Além disso, o impacto da pandemia na saúde mental e o comportamento sexual pode afetar a reprodução humana, por lo que la pandemia se asoció con una disminución de la satisfacción sexual, una menor libido y una menor frecuencia sexual.

Palabras clave: Ciclo menstrual; Covid-19; SARS-CoV-2; Revisión sistemática.

1. Introdução

O primeiro caso de infecção respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), causada pelo coronavírus (COVID-19), foi relatado em 31 de dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Desde então, a doença tem se espalhado rapidamente pelo mundo, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar pandemia em 11 de março de 2020. De acordo com dados da OMS (2022), até novembro de 2022 mais de 630 milhões de casos foram detectados em todo o mundo, e 6.584.104 pessoas perderam suas vidas devido à doença. No Brasil há mais de 34 milhões de casos confirmados e mais de 688 mil mortes (World Health Organization, 2022).

A maioria dos casos de COVID-19 são leves e não precisam de assistência médica; no entanto, de 15% a 20% das pessoas infectadas requerem internação e 5% necessitam de ventilação mecânica (Singh et al., 2020). Os principais sintomas da infecção pelo SARS-CoV-2 incluem febre, tosse, mialgia, dispneia, cefaleia, diarreia e anosmia. Casos graves levam à pneumonia grave e morte. Os fatores de risco para doenças graves incluem idade e comorbidades, como doenças cardiovasculares, câncer e doença respiratória crônica (Segars et al., 2020). A transmissão ocorre principalmente via gotículas

respiratórias, fazendo do distanciamento social uma das medidas mais eficientes para o controle da pandemia.

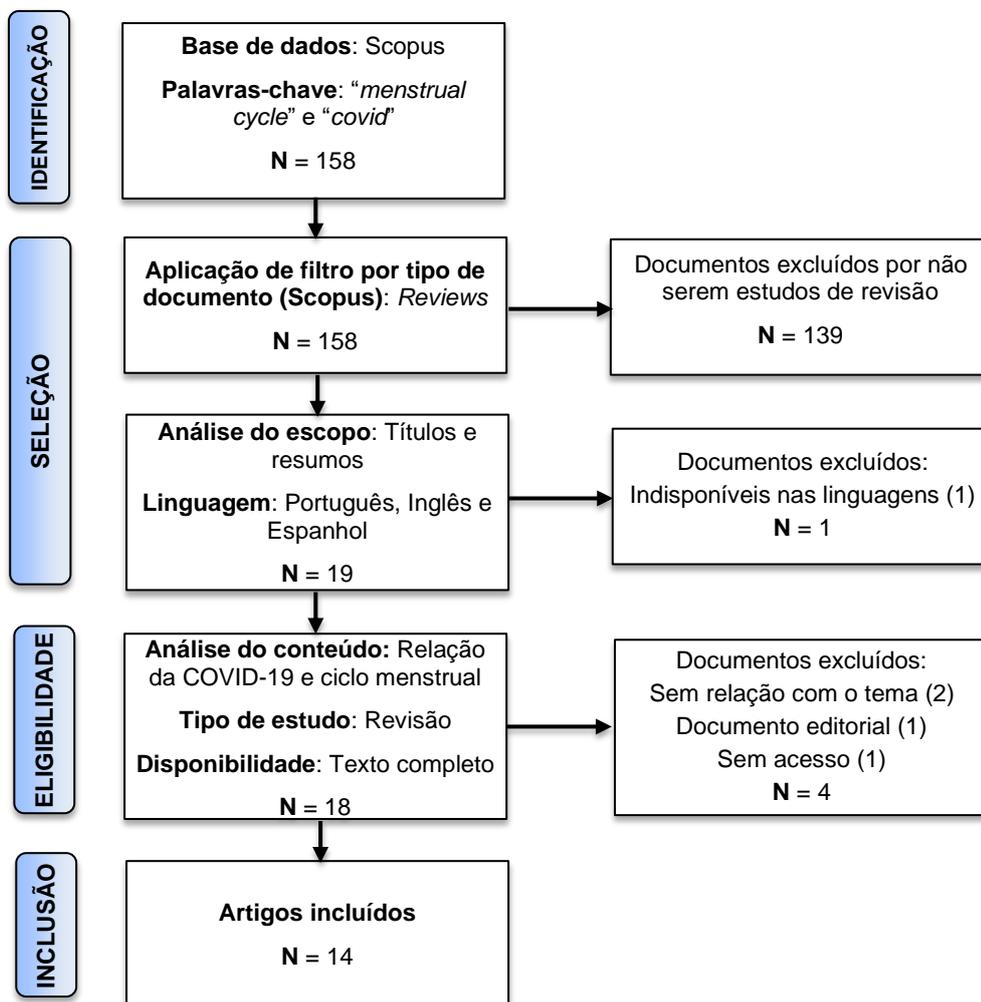
Neste contexto em que todos os aspectos da vida humana foram afetados, torna-se importante, no âmbito da saúde feminina, compreender quais os impactos da COVID-19 no ciclo menstrual, uma vez que se trata de uma parte importante da vida das mulheres. Observa-se na literatura que diversos pesquisadores têm feito esforços nesse sentido, porém, devido à novidade do tema e ao fato de que o conhecimento sobre esta questão ainda está sendo produzido, é preciso estudos que proporcionem uma visão ampla e integrada sobre os achados das pesquisas.

Diante do exposto, este trabalho de revisão busca reunir informações de estudos realizados em todo o mundo, descrevendo assim as várias mudanças no ciclo menstrual observadas devido à COVID-19 e a fisiopatologia que está ligada a essas alterações, bem como suas consequências. Destaca-se a importância de se conhecer as anormalidades menstruais experimentadas durante o período pós-COVID e da conscientização dos(as) médicos(as) sobre o que esperar com relação às alterações menstruais, com base nas evidências produzidas por pesquisas realizadas em todo o mundo.

2. Metodologia

Este artigo utilizou como método a revisão sistemática da literatura (RSL), que é caracterizada pelo uso de critérios explícitos para identificar, avaliar criticamente e sintetizar a literatura sobre um tópico específico (Cronin et al., 2008). Durante o período de pandemia observou-se grande variação no padrão menstrual das pacientes além do normal. Desta forma, a pergunta norteadora deste trabalho pautou-se em verificar a real influência do COVID 19 no ciclo menstrual através de revisão da literatura. O processo de busca e seleção dos artigos seguiu o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Moher, 2009; Page et al., 2021), cujas etapas são mostradas na Figura 1.

Figura 1 - Processo de busca e seleção dos artigos incluídos na RSL.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Na etapa de identificação, foram definidas as palavras-chave (“*menstrual cycle*” e “*covid*”), que foram utilizadas como termos de busca na base de dados Scopus. A escolha desta base de dados se deu por diversos fatores, incluindo sua ampla cobertura global e regional de fontes científicas, abrangendo periódicos de outras bases de dados relevantes como *PubMed*, *Web of Science*, *Emerald*, *ScienceDirect*, *Scielo*, entre outros (Mongeon & Paul-Hus, 2016), e à alta qualidade dos periódicos indexados quando comparados a outras bases de dados como *EBSCO* e *Google Scholar* (Verma & Gustafsson, 2020).

Como campos de busca, foram utilizados “título”, “resumo” e “palavras-chave”. Não foram definidos limites temporais. Assim, foram encontrados 158 documentos na busca inicial, os quais foram filtrados por “tipo de documento” (*review*), resultando em 19 documentos. Este filtro foi utilizado visando encontrar estudos que sistematizaram pesquisas existentes.

Em seguida, realizou-se a análise do escopo dos estudos com base na leitura dos títulos e resumos, não tendo sido excluídos nenhum documento nesta etapa. Além disso, aplicou-se o filtro por “linguagem”, visando obter estudos escritos em português, inglês ou espanhol, sendo excluído um estudo que estava disponível apenas em russo, resultando em 18 documentos.

Na etapa seguinte, todos os 18 documentos foram analisados quanto ao seu conteúdo, sendo excluídos dois estudos sem relação com o tema e um estudo que consistia em editorial, além de um estudo que não estava disponível para acesso, resultando em 14 artigos.

Com base nesta amostra de 14 artigos extraídos da base de dados Scopus, foi utilizada a técnica *snowballing* (“bola de

neve”) (Noy, 2008) para encontrar outros artigos potencialmente relevantes. Os estudos citados nestes artigos foram minuciosamente examinados, sendo incluídos estudos relevantes que tratam diretamente da COVID-19 ou de temas correlatos importantes para o entendimento das alterações no ciclo menstrual. Todos os estudos utilizados estão referenciados ao final deste trabalho.

Nas seções seguintes, os principais achados destes estudos são sintetizados e discutidos de maneira integrada, visando proporcionar uma visão ampla das pesquisas sobre o tema.

3. Resultados

O ciclo menstrual envolve interações complexas entre vários tecidos, hormônios e sistemas do corpo humano, como os sistemas imune, vascular e sanguíneo. Assim, o ciclo menstrual é sensível a fatores endógenos e exógenos, incluindo infecções e mudanças no estilo de vida. Mais de dois anos após o início da pandemia de COVID-19, há um interesse crescente em entender as sequelas pós-infecção, inclusive no ciclo menstrual de pessoas com útero (Chadchan et al., 2021; Sharp et al., 2022).

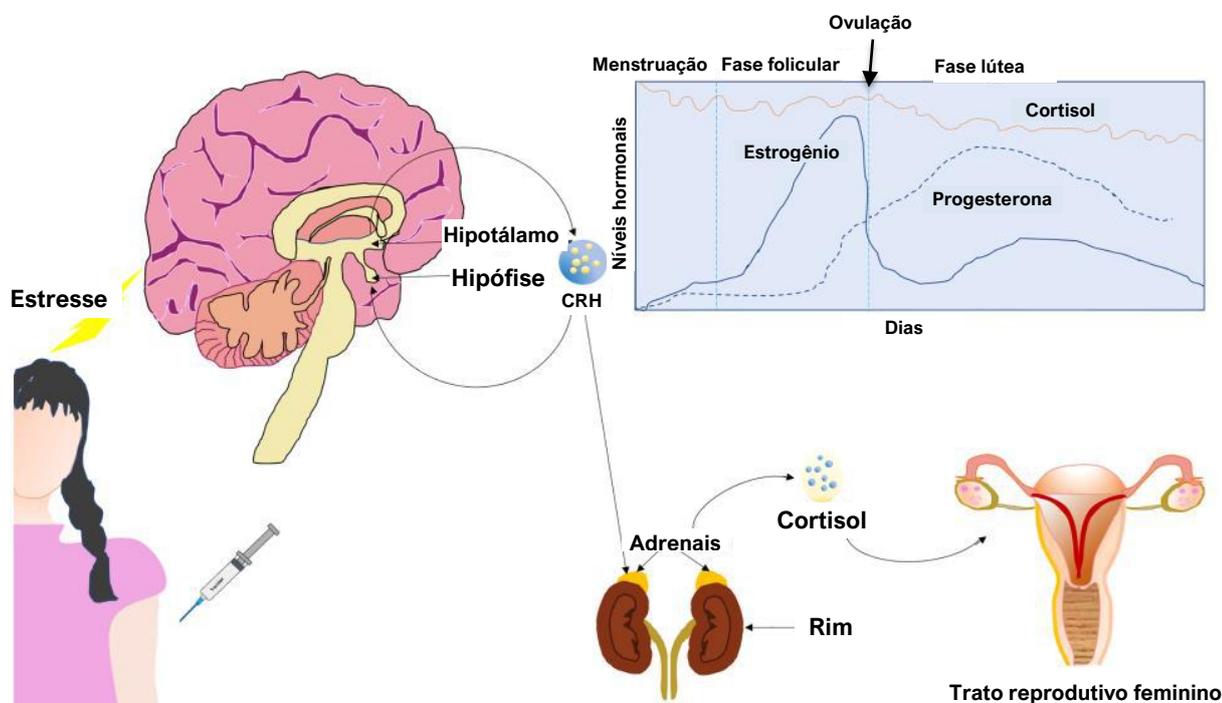
Parâmetros padronizados para o ciclo menstrual foram definidos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) em relação à frequência menstrual, duração, regularidade e volume, e a alteração destes fatores pode constituir sangramento uterino anormal (Munro, 2017). As características do ciclo menstrual atuam como indicadores de possíveis determinantes de saúde e bem-estar mais amplos. Por exemplo, a menstruação infrequente ou até mesmo amenorreia podem ser indicadores de redução da fertilidade (Shufelt et al., 2017), o que, por sua vez, pode estar associada a diversas condições crônicas. Existe uma variação normal das mulheres ao longo da vida e entre mulheres em relação ao histórico de infertilidade, paridade, índice de massa corporal (IMC) e exercício físico. Além disso, características do ciclo menstrual, como volume, dor e sintomas de tensão pré-menstrual (TPM) são subjetivas e os dados das pesquisas em relação a este tema são coletados, tanto na área da saúde quanto na pesquisa, por autorrelato.

Infecções virais podem afetar o sistema reprodutivo feminino e causar distúrbios menstruais, como já demonstrado no caso dos vírus de hepatite B, hepatite C e HIV (Delamuta et al., 2021). A anovulação foi registrada em doenças graves, provavelmente relacionadas à supressão transitória da função ovariana para assegurar a função de órgãos vitais (Lee et al., 2020). Portanto, é plausível que o ciclo menstrual mude devido à infecção pelo SARS-CoV-2.

3.1. O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

O eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal (HHG) é mediado pela liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) do hipotálamo como resposta aos níveis reduzidos de estrogênio. O GnRH estimula a produção de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) na hipófise anterior. O FSH, por sua vez, estimula o desenvolvimento de folículos e produção de estrogênio, enquanto o LH promove ovulação e estimula ainda mais a produção de progesterona e estrogênio. A interação entre o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), que integra a resposta ao estresse interno e externo, e o eixo HHG também pode contribuir para explicar possíveis efeitos da COVID-19 nas alterações de ciclo menstrual e, conseqüentemente, na fertilidade de pessoas com útero. Este processo é ilustrado por Minakshi et al. (2022), conforme mostra a Figura 2.

Figura 2 - Efeito do cortisol no trato reprodutivo feminino. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) pode ser afetado devido ao estresse imposto pela vacinação. Geralmente, os níveis circulantes de cortisol são maiores durante a fase folicular em contraste com a fase lútea.

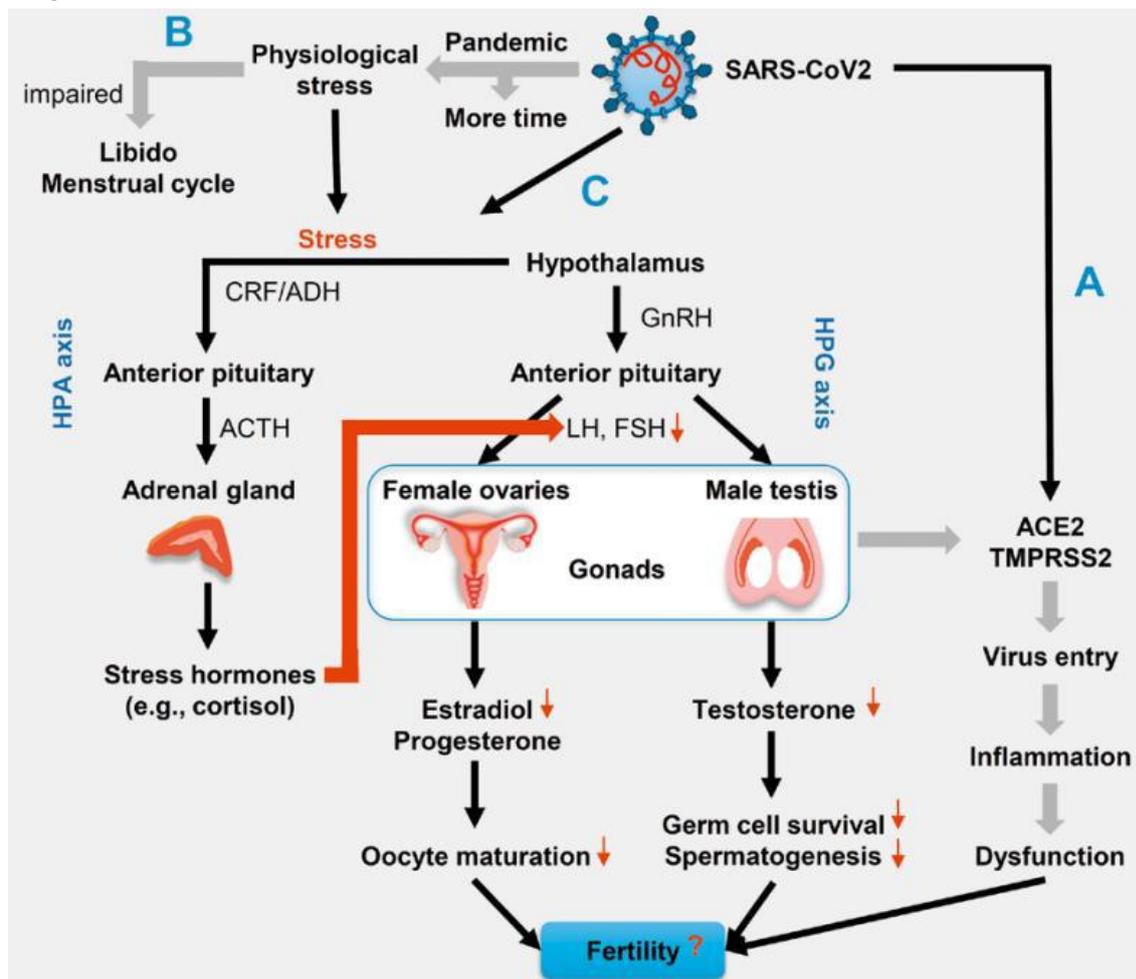


Fonte: Adaptado de Minakshi et al. (2022).

A infecção por SARS-CoV-2 pode afetar o eixo hipotálamo-hipófise-ovário-endométrio com alterações resultantes no ciclo menstrual. O hipogonadismo hipotalâmico pode ocorrer na presença de qualquer doença grave, incluindo a COVID19, e resultar em amenorreia temporária ou menstruação infrequente (Minakshi et al., 2022). Esse mecanismo de proteção permite o desvio de recursos energéticos da reprodução para a resposta imune, necessária para combater a doença (McDade, 2005). Isso também pode explicar por que pacientes que apresentam sintomas de longo prazo da infecção pelo Ebola (Síndrome Pós-Ebola, possivelmente análoga ao COVID Longo) relataram interrupção ou irregularidade menstrual (Wilson et al., 2018).

Pesquisadores observaram que o FSH e o LH estavam altos em pacientes com COVID-19 (Moradi et al., 2020). Isso aponta para uma possível supressão ovariana em pacientes com infertilidade e amenorreia com COVID-19, como ilustra a Figura 3.

Figura 3 - Fatores potenciais que podem afetar a fertilidade em mulheres e homens durante a pandemia da COVID-19: **A:** A entrada do vírus SARS-CoV-2 é altamente dependente da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e da serina protease transmembrana subtipo 2 (TMPRSS2) e uma expressão simultânea em gônadas humanas poderia causar inflamação local após a entrada do vírus levando à disfunção tecidual. **B:** O estresse fisiológico durante a pandemia em curso também pode ter impacto na libido e no ciclo menstrual. **C:** A interação entre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) desempenha um papel crucial na fertilidade humana, e um possível desequilíbrio causado pela infecção por SARS-CoV-2 pode afetar a fertilidade em curto e/ou longo prazo. ADH: Hormônio antidiurético; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; FSH: Hormônio folículo-estimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; LH: hormônio luteinizante.



Fonte: Bechmann et al. (2022).

Quando colocada em estresse, a função ovariana é frequentemente suprimida para garantir o funcionamento normal de outros sistemas orgânicos que são essenciais para a vida, e a amenorreia também tem sido previamente relatada em doenças agudas. Este achado corrobora a presença de alterações menstruais em pacientes com envolvimento de múltiplos sistemas de órgãos, o que foi clinicamente observado em vários estudos (Moradi et al., 2020).

Em resposta ao estresse, as glândulas suprarrenais secretam glicocorticoides, como o cortisol, que diminuem a liberação de LH na produção de hormônios pituitários e sexuais nas gônadas (Oyala & Handa, 2017). Isso é particularmente importante, pois glicocorticoides, como a dexametasona, consistem na abordagem terapêutica mais usada para limitar a progressão da COVID-19 grave (Águas et al., 2021; Ranjbar et al., 2021). O corticoide exógeno administrado, portanto, tem impacto direto na fertilidade das pacientes submetidas a essa terapia.

O ciclo menstrual regular está associado a um estado fisiológico e indica que o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal está funcionando corretamente e que não está sendo exposto ao estresse excessivo (Sokoloff, 2016). Diversos fatores indicam que a produção endógena de glicocorticoides também influencia nas alterações revisadas. A pandemia de COVID-19 aumentou a prevalência de distúrbios do sono, causou mudanças nos hábitos relacionados a exercícios físicos e a saúde mental foi afetada negativamente (Bowes et al., 2022). Além disso, os distúrbios alimentares pré-existentes foram exacerbados e aumentaram o risco de comportamentos alimentares desordenados (Touyz et al., 2020).

Reciprocamente, os hormônios do ciclo menstrual também podem afetar a gravidade do COVID-19, ou seja, existe uma variação na gravidade dos sintomas da COVID-19 em diferentes estágios do ciclo menstrual (Sharp et al., 2022). Em um estudo recente sobre sintomas COVID longa, mais de um terço das participantes experimentaram recaídas dos sintomas durante ou antes da menstruação, ou seja, durante as fases mais inflamatórias do ciclo (Davis et al., 2021).

3.2 O papel da imunologia

A entrada do vírus SARS-CoV-2 é altamente dependente da expressão de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e transmembrana subtipo de serina protease 2 (TMPRSS2) na superfície da célula (Jackson et al., 2022). A ECA 2 tem um papel fundamental no ovário: promove a secreção de esteroides (Shuttleworth et al., 2002), ajuda o desenvolvimento folicular e crescimento do oócito, influencia a ovulação, e mantém a função do corpo lúteo (Ferreira et al., 2011, 2007; Stefanello et al., 2006).

A COVID-19 inclui uma proteína de pico (proteína S) permitindo a ligação viral à enzima conversora de angiotensina (ECA2), que age como um receptor viral e também é amplamente expressa na superfície de vários órgãos e tecidos (Albini et al., 2020). Para que o vírus entre na célula e se ligue à ECA2, a clivagem da proteína S é necessária, o que é facilitado pela transmembrana serina protease 2 (TMPRSS2). Portanto, tanto a ECA2 quanto a TMPRSS2 são necessárias para a infecção viral (Patel et al., 2021).

Miguel-Gomez et al. (2022) analisaram 15 mulheres hospitalizadas por COVID19, que se encontravam em diferentes fases do ciclo menstrual. Os pesquisadores coletaram biópsias endometriais e testaram amostras. Todas as amostras testaram negativo para RNA SARS-CoV-2 e dez de 15 expressaram receptores ECA2.

Adicionalmente, pode haver interações mais específicas entre o sistema reprodutivo e a infecção por SARS-CoV-2. Isso pode ocorrer no nível ovariano e no endométrio. A progesterona é predominantemente anti-inflamatória (Hughes, 2012). Os níveis de progesterona caem antes da menstruação, com um fluxo de células inflamatórias para o ambiente endometrial que leva à descamação do endométrio na menstruação (Maybin & Critchley, 2015). A vasoconstrição intensa de arteríolas espiraladas no endométrio e a ativação do sistema de coagulação local atuam para limitar a perda de sangue menstrual. Pesquisas observaram que os receptores ECA2 estavam presentes no tecido ovariano e endometrial (Kong et al., 2021) e, portanto, a infecção por SARS-CoV-2 pode afetar a produção de hormônios ovarianos e a resposta endometrial durante a menstruação. Por exemplo, a alteração do número de leucócitos no endométrio durante ou após a infecção por SARS-CoV-2 tem o potencial de afetar a perda de sangue menstrual. Estudos sobre esta questão mostraram que a ativação imunológica induzida pela infecção viral estava associada à exacerbação dos sintomas pré-menstruais relacionados à progesterona. Além disso, a COVID-19 também foi associada à disfunção das células endoteliais e a alterações no sistema de coagulação, ambos componentes fundamentais da função endometrial na menstruação, indicando um mecanismo potencial para distúrbios menstruais (Teuwen et al., 2020). As anormalidades do ciclo menstrual tendem a aparecer mais em mulheres com mais de 45 anos, provavelmente devido à hipersensibilidade do eixo hormonal gonadal ao redor da perimenopausa. Alterações no ciclo menstrual foram relatadas em mulheres que sofreram infecção de COVID 19; contudo elas tendem a ser reversíveis.

A Tabela 1 sintetiza os principais estudos e achados nas alterações sobre o ciclo menstrual durante a pandemia.

Tabela 1 - Síntese dos principais estudos e achados sobre o ciclo menstrual durante a pandemia.

Autor(es) e ano	Características do estudo	Achados principais
Khan et al. (2022)	<p>Amostra: 127 mulheres</p> <p>Critério de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Casos positivos para SARSCoV-2 • Idade entre 18-45 anos <p>Critério de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravidez atual • Gravidez recente (após jan/2020) 	<ul style="list-style-type: none"> • 16% tiveram alterações no padrão da menstruação • Destes, 60% relataram irregularidades menstruais, 45% aumentaram TPM, 35% tiveram aumento da duração do ciclo
Ozimek et al. (2022)	<p>Amostra: 210 mulheres</p> <p>Critério de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18-45 anos • Residentes nos EUA <p>Critério de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso de anticoncepcionais orais • Uso de medicamentos hormonais • História de doenças ou cirurgias ginecológicas prévias • História de gravidez ou lactação nos últimos 12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • 54% experimentaram mudanças em seus períodos menstruais. Destes: • 50% tinham ciclo menstrual prolongado • 50% tiveram modificações da TPM • Mulheres com níveis mais altos de estresse tiveram maior duração de intensidade do fluxo
Bruinvels et al. (2021)	<p>Amostra: 749 mulheres</p> <p>Critério de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 anos • Nulípara • Fisicamente ativas • Com ciclos menstruais normais antes da COVID-19 • Pelo menos 9 menstruações ou sangramentos de escape antes a pandemia 	<ul style="list-style-type: none"> • 25% aumento na duração do ciclo • 20% diminuição da duração do ciclo • > 50% tinham sintomas menstruais relacionados a questões psicossociais: alterações de humor, diminuição do foco e falta de motivação • 17% se sentiram estressadas com suas alterações de ciclo menstrual
Demir, Sal e Comba (2021)	<p>Amostra: 263 mulheres</p> <p>Critério de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18-45 anos • Com menstruação regular 6 meses antes da pandemia <p>Critério de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade < 18 • Com menstruação irregular • Mulheres na menopausa • Uso de anticoncepcionais orais 	<ul style="list-style-type: none"> • Duração e volume do ciclo menstrual diminuiu significativamente • Não foi encontrada diferença em relação ao: <ul style="list-style-type: none"> - início do período - grau de dismenorreia - uso de analgésicos durante a menstruação • Níveis mais altos de estresse foram detectados durante a pandemia de COVID-19
Ding et al. (2021)	<p>Amostra: 78 mulheres (61 casos leves, 17 Casos severos)</p> <p>Critério de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecção positiva com SARSCoV-2 • < 50 anos <p>Critério de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patologias ovarianas • Recusa de coleta de sangue • Gravidez • Terapia hormonal no último 3 meses 	<p>Os casos mais graves mostraram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento da dismenorreia • menstruações irregulares • amenorreia mais frequente • fluxo maior
Li et al. (2021)	<p>Amostra: 177 mulheres</p> <p>Critério de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mulheres entre 18-45 anos • Infecção por COVID-19 (PCR teste positivo) <p>Critério de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravidez • Mulheres lactantes • Disfunção gonadal 	<ul style="list-style-type: none"> • 25% tinham fluxo menstrual alterado (principalmente fluxo reduzido) • 28% tiveram alterações no padrão de ciclo menstrual (principalmente ciclo mais longo) • Alterações menstruais foram encontradas principalmente em pacientes com complicações sistêmicas • Pacientes gravemente doentes experimentaram ciclos menstruais mais longos

	<ul style="list-style-type: none">• Histerectomia prévia• Ooforectomia prévia	<ul style="list-style-type: none">• O acompanhamento mostrou que cada paciente, exceto uma, retornou ao seu ciclo normal após melhora da COVID
Nguyen et al. (2021)	<p><u>Amostra:</u> 18.076 mulheres</p> <p><u>Critério de inclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Estarem inscritas para participar do programa em função de motivos contraceptivos <p><u>Critério de exclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Lactação• Gravidez no último ano• Terapia hormonal oral• Doenças que podem influenciar padrão do ciclo menstrual	<ul style="list-style-type: none">• 61,1% sentiram-se intensamente estressadas durante a pandemia (46,2% antes da pandemia)• Nenhuma mudança significativa na duração do ciclo• Apenas as mulheres > 45 anos foram mais propensas a sofrerem alterações do ciclo menstrual (ciclos anovulatórios, duração modificada)
Malloy e Bradley (2021)	<p><u>Amostra:</u> 12302 mulheres</p>	<ul style="list-style-type: none">• 87% com desequilíbrio no padrão de ciclo• 29% mais sintomas durante menstruação (dor abdominal, alterações de volume)• 27% com sangramentos aumentados• Um maior nível de estresse foi encontrado em mulheres com distúrbios menstruais
Phelan et al. (2021)	<p><u>Amostra:</u> 1031 mulheres</p> <p><u>Critério de inclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Mulheres em idade fértil <p><u>Critério de exclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Gravidez• Amenorreia por qualquer motivo	<ul style="list-style-type: none">• Nenhuma modificação no que diz respeito a duração média do ciclo menstrual ou dias de sangramento total• 18% relataram sangramento mais intenso• 30% relataram novas dores• 9% relataram ausência de menstruação (que nunca haviam tido)• 53% tiveram aumento tensão pré-menstrual (TPM)• Ansiedade e maior nível de estresse aumentou a incidência de sintomas menstruais
Takmaz et al. (2021)	<p><u>Amostra:</u> 127 mulheres</p> <p><u>Critério de inclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Mulheres de 18 a 40 anos com períodos regulares > 1 ano antes da pandemia <p><u>Critério de exclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Gravidez, puerpério e lactação em uso de pílulas hormonais ou outros medicamentos que poderiam influenciar o ciclo menstrual• Usuárias de DIU• Portadoras de coagulopatias, tireoideopatias, hiperprolactinemia, insuficiência renal crônica, câncer• Remoção cirúrgica do útero e/ou ovários	<ul style="list-style-type: none">• 28,7% sofreram irregularidades do ciclo menstrual• 10,7% tinham ciclos menstruais mais curtos ou longos• 12,9% tiveram a duração da menstruação alterada por mais de 9 dias• 5,8% tiveram menstruações mais longas• 6,5% tiveram escapes intermenstruais• Mulheres que sofreram de irregularidade menstrual tiveram níveis significativamente mais altos de depressão, ansiedade e estresse

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Vários estudos relataram que, embora as mulheres tenham uma taxa semelhante de infecções por SARS-CoV-2, os homens têm maior risco de gravidade da doença e hospitalização. Uma explicação potencial para essa diferença de gravidade da COVID-19 em homens e mulheres é a variação nos níveis de expressão da ECA2, um receptor para o SARS-CoV-2 (Lee et al., 2020). A ECA2 é expressa em maior nível em homens e idosos (Wark et al., 2021).

Gadi et al. (2020) realizaram um trabalho de revisão incluindo 123 estudos conduzidos nos EUA que analisaram a resposta do SARS-CoV-2 em homens e mulheres, levando em conta fatores sociais, comportamentais e estilo de vida, com foco em fatores biológicos subjacentes à resposta imune do hospedeiro, que são cruciais por contribuírem para a suscetibilidade a infecções, morbidade e mortalidade. Os pesquisadores concluíram que mulheres produzem respostas imunes mais fortes a infecções e vacinas do que homens. Uma possível explicação está relacionada à influência dos mastócitos neste processo. Os

mastócitos residem nas camadas submucosas do trato respiratório; embora eles sejam principalmente conhecidos por suas funções em respostas alérgicas, mastócitos também estão intimamente envolvidos em proteção de invasores virais. Os estudos foram repetidos na presença de vários níveis de hormônios sexuais femininos durante diversas fases do ciclo menstrual e concluíram que o ciclo menstrual pode afetar propriedades de mastócitos em roedores (Gadi et al., 2020).

Na atualidade, a grande maioria dos dados analisados por sexo sugerem que mais homens do que mulheres vão morrer ou experimentar piores desfechos como resultado da infecção pela COVID-19. Uma série de fatores comportamentais, culturais e biológicos foram propostos para explicar essa tendência. Em primeiro lugar, os homens são mais propensos a fumar (Liu et al., 2017), beber álcool, serem menos vigilantes com estratégias de redução de risco, como lavagem de mãos, e terem comorbidades associadas a um maior risco de piora do desfecho do COVID-19, como hipertensão e diabetes (Gerdtz & Regitz-Zagrosek, 2019). Em segundo lugar, existem diferenças imunológicas distintas entre homens e mulheres, expressas após ativação viral (Klein & Flanagan, 2016). Isso tem sido, em parte, atribuído ao cromossomo X, que parece ter um papel na imunidade adaptativa e inata (Conti & Younes, 2020). Mulheres que menstruam têm um maior número de células T CD4+, e normalmente produzem mais anticorpos nas infecções virais em comparação aos homens (Conti & Younes, 2020).

3.3 A reserva ovariana e as consequências na fertilidade

Preocupações com a fertilidade feminina surgiram após achados anormais no ciclo menstrual: alteração da duração do período menstrual, frequência, regularidade e volume (sangramento mais intenso e com coágulos), aumento da dismenorrea, e piora da tensão pré-menstrual (Sharp et al., 2022).

A pandemia afetou também as taxas de fertilidade por consequências indiretas, mas não foram encontradas relações causais diretas entre os efeitos da COVID-19 e a fertilidade. Houve uma significativa diminuição da população que praticava exercícios durante a pandemia e, portanto, aumento nos níveis de sedentarismo. As atividades de lazer mudaram com maior utilização de telas, como televisão e computadores. Nos Estados Unidos, no início da pandemia, observou-se um crescimento no volume de compras em supermercados e estoque doméstico de alimentos ultraprocessados e de alta densidade energética, como batatas fritas, pipoca, chocolate e sorvete. Adicionalmente, estudos indicaram aumento no consumo de álcool, isoladamente, e no consumo associado de álcool e tabaco, durante a quarentena (Malta et al., 2021).

O período pré-concepcional é o momento para as mulheres ajustarem seu estilo de vida e controlarem comorbidades. Portanto, mudanças na dieta e padrões de exercícios físicos podem ser deletérios para pacientes em vigência de tratamento de fertilidade, o que pode aumentar o risco cardiovascular e levar a uma pior resposta à estimulação ovariana. Cirillo et al. (2021) avaliaram os efeitos do *lockdown* sobre a saúde emocional e estilos de vida das mulheres submetidas a tratamento de reprodução assistida em um centro de fertilidade na Itália. Os pesquisadores descobriram que a maioria das mulheres tinha mudanças consideráveis no seu índice de massa corporal, com o ganho de peso sendo a mais comum. Houve também um aumento no consumo de carne vermelha, doces, bebidas açucaradas, álcool e tabaco. O maior consumo de industrializados e doces foi relacionado a sentimentos de ansiedade e tédio. Além disso, a maioria das pacientes parou de se exercitar durante este período. As mulheres também relataram aumento dos níveis de raiva, tristeza e distúrbios do sono (Cirillo et al., 2021).

Li et al. (2021) analisaram os níveis de hormônios sexuais e padrão de menstruação em uma pesquisa do tipo coorte que incluiu mulheres em idade reprodutiva hospitalizadas devido à COVID-19. Os pesquisadores dividiram as pacientes entre sintomas leves ou graves e compararam seus níveis hormonais com os de mulheres saudáveis (grupo de controle) sem distúrbios ovulatórios. Pacientes que tiveram alterações menstruais durante a infecção pela COVID-19 foram mais propensas a ter diminuição do volume menstrual e ciclos mais longos (8 a 14 dias). Após três meses de acompanhamento, o ciclo menstrual havia voltado ao normal. Concentrações de hormônios sexuais como FSH, LH, E2, progesterona e testosterona e o hormônio anti-Mulleriano também não diferiram entre mulheres com COVID-19 e mulheres do grupo de controle (Li et al., 2021)

Um estudo prospectivo de coorte sugeriu que a infecção por SARS-CoV-2 pode estar associada com uma diminuição a curto prazo na fertilidade nos homens, enquanto não foram observadas diferenças nas mulheres ou após a vacinação da COVID-19 em ambos os sexos (Wesselink et al., 2022). Postula-se que a presença do receptor ECA2 e TMPRSS2 em células do trato reprodutivo masculino e feminino favorece a infecção pelo SARS-CoV-2 e, portanto, compromete a fertilidade humana e a gravidez (Delamuta et al., 2021).

Até o momento, não há evidências de que a COVID-19 pode afetar a reserva ovariana; no entanto, mais estudos são necessários para esclarecer esta questão (Delamuta et al., 2021).

3.4 Vacina

Um estudo publicado recentemente por Laganà et al. (2022) relatou que aproximadamente 50 a 60% das mulheres em idade reprodutiva que receberam a primeira dose da vacina para COVID-19 apresentaram irregularidades no ciclo menstrual, independentemente do tipo de vacina administrada, com uma ocorrência ligeiramente maior (60-70%) após a segunda dose. As alterações mais comuns foram ciclos menstruais mais curtos, ciclos mais longos e menstruação mais intensa do que o esperado e o habitual (Laganà et al., 2022).

A Food and Drug Administration (FDA) concluiu que as vacinas Pfizer e Janssen não tinham quaisquer efeitos adversos na reprodução feminina, fetal/embrionária desenvolvimento, ou desenvolvimento pós-natal (Blumberg et al., 2021).

Nazir et al. (2022) conduziram uma pesquisa com 78.138 mulheres vacinadas incluídas numa revisão de 14 estudos no Paquistão. Destas, 39.759 (52,05%) tiveram algum tipo de problema menstrual após a vacinação. Menorragia, metrorragia e polimenorreia foram as alterações observadas mais frequentemente. Idade, história de gravidez, efeitos colaterais sistêmicos do COVID-19, tabagismo e segunda dose da vacina COVID-19 foram preditores de problemas menstruais após a vacinação. Síndrome respiratória aguda grave anterior e infecção por COVID-19 também resultaram em alterações menstruais pós-vacinação mais frequentes. Esses achados aludem a um possível efeito imunológico cumulativo devido à exposição repetida ao antígeno, além de fatores ambientais desencadeados pela própria pandemia, como o aumento de experiências de sofrimento psíquico e da carga de trabalho doméstica (Nazir et al., 2022).

3.5 Aspectos psicológicos e sexuais

Como mencionado anteriormente, aspectos psicológicos e causadores de estresse podem afetar o eixo HHG e HHA direta ou indiretamente, afetando, conseqüentemente, o ciclo menstrual. Porém, outro fator importante a ser analisado é como a COVID 19 impacta na tensão pré-menstrual (TPM) e na satisfação sexual.

A TPM pode afetar significativamente o dia a dia das mulheres e está associada ao comprometimento de várias atividades e a distúrbios de saúde mental, como ansiedade, depressão puerperal e perimenopausa. Pacientes relataram ciclos menstruais mais intensos e mais dolorosos do que antes da infecção por COVID-19. Novamente, isso pode ser atribuído ao aumento do nível de estresse e sofrimento psicológico testemunhados durante a pandemia. Estudos descobriram que as pacientes experimentam transtorno sexual hipotativo, em que os sintomas duram mais de seis meses e estes sintomas são acompanhados por algum grau de angústia (Madaan et al., 2022). A redução do desejo sexual tem sido associada à depressão e ansiedade. O impacto psicológico de pandemia juntamente com fatores ambientais também contribuiu para induzir sofrimento psicológico, precipitando, assim, sintomas pré-menstruais.

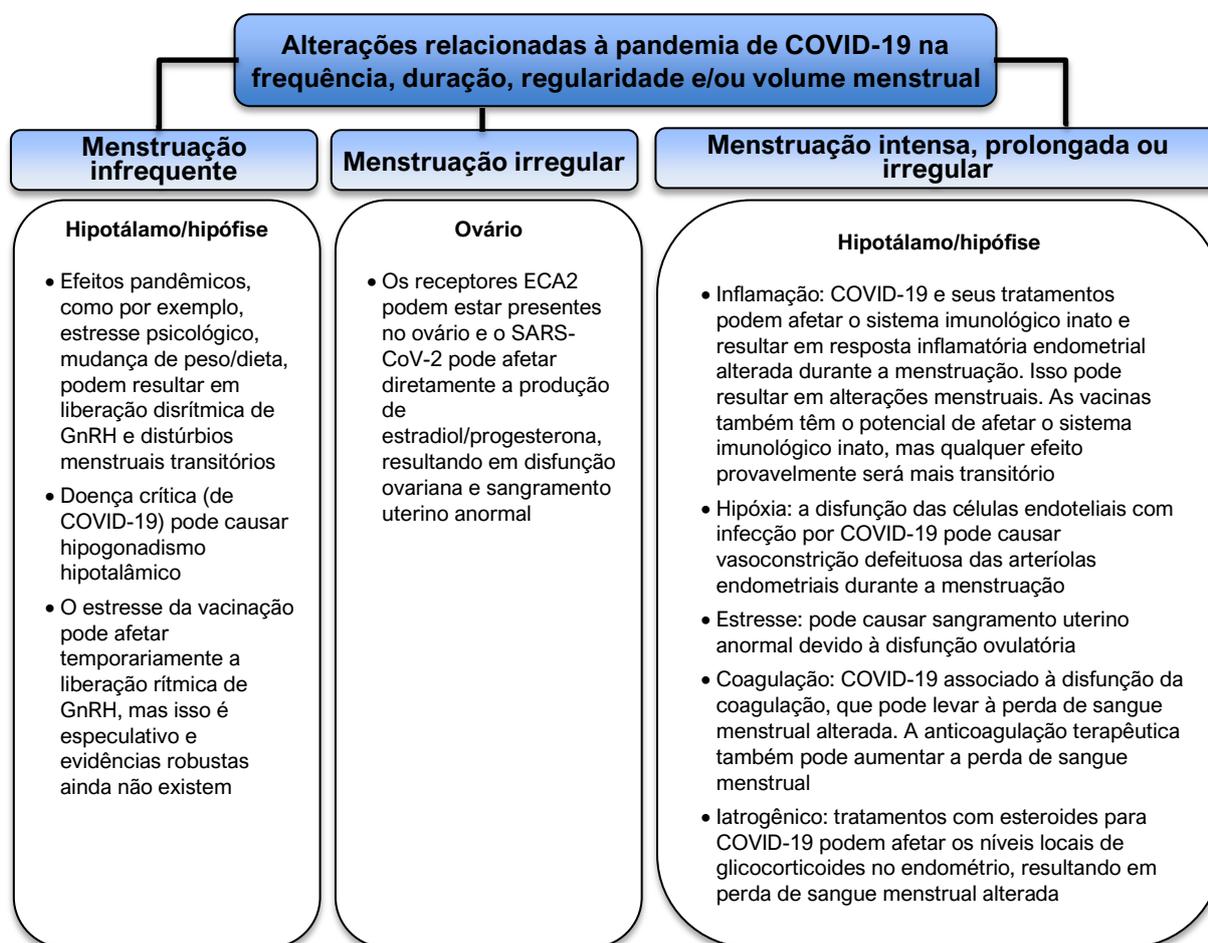
A pandemia da COVID-19 foi associada a um declínio na satisfação sexual, relatado por 44,5% dos participantes de um estudo que obteve 1314 respostas de profissionais de saúde com idade média de 37 anos, incluindo os seguintes fatores: menor libido, falta de vida social noturna, maior frequência de masturbação e isolamento do parceiro (Pedrenho Neto et al., 2021). As polonesas (n = 1644) relataram menor frequência de atividade sexual e menor libido durante a pandemia do que no período

anterior (Szuster et al., 2021). No entanto, outro estudo mostrou que a frequência média da relação sexual foi significativamente maior durante a pandemia em comparação com 6-12 meses antes (Yuksel & Ozgor, 2020).

4. Discussão

A análise dos estudos revelou diversas alterações no ciclo menstrual relacionadas à COVID-19, podendo estar ligadas à frequência, duração, regularidade ou volume, como ilustra a Figura 4, desenvolvida com base em Sharp et al. (2022).

Figura 4 - Como os fatores de mitigação/controla da pandemia e a doença, tratamento e vacinas da COVID-19 podem impactar o eixo hipotálamo-hipófise-ovário-endométrio para alterar a frequência, duração, regularidade e/ou volume menstrual.



Fonte: Adaptado de Sharp et al. (2022).

Os resultados dos estudos indicaram mudanças no volume, fluxo e duração menstrual como consequências da infecção por SARS-CoV-2; esta última também foi a irregularidade menstrual mais comum relatada pelos estudos incluídos. As pacientes analisadas submetidas a maiores níveis de estresse foram as que relataram maior intensidade e frequências das alterações.

A anovulação foi registrada em doenças graves, provavelmente relacionadas a supressão transitória da função ovariana. Portanto, é plausível que o ciclo menstrual tenha sofrido alterações devido à infecção pelo SARS-CoV-2.

A entrada do vírus SARS-CoV-2 é altamente dependente da expressão de ECA2 e TMPRSS2 na superfície da célula. Acredita-se que os receptores ECA2 estejam presentes no tecido ovariano e endometrial e, portanto, a infecção por SARSCoV-

2 pode afetar a produção de hormônios ovarianos e a resposta endometrial durante a menstruação. Até o momento, não há evidências de que a COVID-19 pode afetar a reserva ovariana; no entanto, diversos pesquisadores argumentaram que novas pesquisas são necessárias para se compreender melhor esta questão.

Um aspecto em relação ao ciclo menstrual a ser destacado é o fato deste ser facilmente influenciado pelo estresse. Nesse sentido, dados os níveis crescentes de estresse causados pela pandemia, deve-se considerar que pode ocorrer qualquer tipo de alteração menstrual. Assim, é universalmente aceito que experiências extremamente estressantes induzem alterações do ciclo menstrual.

As pesquisas mostraram que a pandemia afetou também as taxas de fertilidade por consequências indiretas, por exemplo, devido ao aumento do sedentarismo, hábitos alimentares menos saudáveis e consumo de álcool e tabaco. No entanto, não foram encontradas relações causais diretas entre os efeitos da COVID-19 e a fertilidade.

Além dos efeitos causais, também é possível que as associações observadas entre a pandemia da COVID-19 e os ciclos menstruais possam ser explicadas por vários tipos de vieses. Isso inclui o viés de notificação pela maior conscientização sobre a saúde, decorrente de pessoas que monitoraram sua própria saúde de maneira mais cuidadosa durante a pandemia, sendo, conseqüentemente, mais propensas a notarem mudanças no ciclo menstrual em comparação com o período pré-pandemia. Esse tipo de viés é possível mesmo em estudos hospitalares para algumas características do ciclo menstrual, como dor e TPM, que são medidas subjetivas.

Em estudos sobre o efeito da COVID-19 nas características do ciclo menstrual, outro viés pode ser o uso de contraceptivos hormonais, que é altamente prevalente entre mulheres em idade reprodutiva. Dependendo do tipo de contraceptivo, o uso de contraceptivos hormonais altera a ciclicidade hormonal, o que pode influenciar as características do ciclo menstrual e a ciclicidade imunológica e, portanto, pode afetar a gravidade dos sintomas da COVID-19. Assim, a relação entre a gravidade da COVID-19 e as características do ciclo menstrual entre usuárias e não usuárias de contraceptivos hormonais, bem como entre usuárias que tomam apenas progesterona e contraceptivos hormonais combinados, merece investigação adicional. Além disso, pacientes hospitalizadas com COVID-19 são mais propensas a serem obesas, portadoras de comorbidades ou terem síndrome metabólica, que podem causar irregularidades menstruais por si só, o que pode ser entendido como outro viés nos estudos que analisam pacientes internadas.

É inquestionável que a vacinação contra a COVID-19 protege contra a gravidade da doença. A população mundial lutou com os problemas causados pela infecção de SARS-CoV-2, e estar vacinado aumenta a confiança para enfrentar esta situação. No entanto, a questão das irregularidades menstruais na mulher após a vacinação é algo que precisa de atenção. A questão do distúrbio menstrual pós vacinação é medicamente importante no que diz respeito ao bem-estar feminino, uma vez que representa um evento inesperado que causa ansiedade e é motivo de queixa no consultório de ginecologistas. Uma maior compreensão do panorama imunológico da mulher torna-se importante para compreender esta questão após a vacinação. Menorragia, metrorragia e polimenorreia foram as alterações pós-vacina observadas com maior frequência. No entanto, é importante enfatizar que a FDA defende que esses problemas são autolimitados e que as vacinas não tinham quaisquer efeitos adversos na reprodução feminina, fetal/embrionária desenvolvimento, ou desenvolvimento pós-natal.

5. Conclusão

A pandemia da COVID-19 tem sido tema recorrente em estudos e artigos publicados nos anos 2020, 2021 e 2022. Estudar um aspecto específico desta doença complexa – como as alterações do ciclo menstrual – não é tarefa simples devido aos inúmeros fatores de natureza biológica e social que podem estar interligados quando se trata de uma pandemia como a que vivemos.

Mais pesquisas são necessárias para postular uma resposta assertiva a todas as questões relativas ao sistema reprodutor feminino e à infecção por COVID-19. Passados quase três anos do início da pandemia, os estudos realizados e publicados até o momento fornecem diversos achados importantes, mas que ainda não configuram base suficientemente robusta para que as comunidades médica e científica cheguem a conclusões definitivas sobre o tema. Nesse sentido, é de extrema importância que os profissionais de saúde, em geral, e os(as) ginecologistas, em particular, que assistem pessoas com útero, se informem e se atualizem quanto às possíveis explicações para alterações de ciclo menstrual no contexto de pandemia, visto que isso é fator preponderante na ansiedade de pacientes e é queixa frequente nos consultórios. Por fim, vale enfatizar que, embora as vacinas possam causar algum distúrbio menstrual, é de suma importância que sua aplicação seja encorajada por todos os profissionais e por toda a sociedade, visto que os benefícios são extremamente superiores aos riscos ou efeitos colaterais.

Referências

- Águas, R., Mahdi, A., Shretta, R., Horby, P., Landray, M., White, L., & the CoMo Consortium. (2021). Potential health and economic impacts of Dexamethasone treatment for patients with COVID-19. *Nature Communications*, 12 (1), 915-922. DOI: 10.1038/s41467-021-21134-2.
- Albini, A.; Di Guardo, G.; Noonan, D. M.; & Lombardo, M. (2020). The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies. *Internal and Emergency Medicine*, 15(5), 759– 766. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02364-6>
- Bechmann, N., Maccio, U., Kotb, R., Dweik, R. A., Cherfane, M., Moch, H., Bornstein, S. R., & Varga, Z. (2022). COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Hormone and Metabolic Research*, 54 (8), 549–555. <https://doi.org/10.1055/a-1891-6621>.
- Blumberg, D., Sridhar, A., Lakshminrusimha, S., Higgins, R. D., & Saade, G. (2021). COVID-19 Vaccine Considerations during Pregnancy and Lactation. *American Journal of Perinatology*, 38 (6), 523–528. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726390>.
- Bowes, A., Lomax, L., & Piasecki, J. (2022). The impact of the COVID-19 lockdown on elite sportswomen. *Managing Sport and Leisure*, 7 (6), 513–529. <https://doi.org/10.1080/23750472.2020.1825988>.
- Bruinvels, G., Lewis, N. A., Blagrove, R. C., Scott, D., Simpson, R. J., Baggish, A. L., Rogers, J. P., Ackerman, K. E., & Pedlar, C. R. (2021). COVID-19– Considerations for the Female Athlete. *Frontiers in Sports and Active Living*, 16(3), 606799. DOI: 10.3389/fspor.2021.606799
- Chadchan, S. B., Popli, P., Maurya, V. K., & Kommagani, R. (2021). The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization†. *Biology of reproduction*, 104(2), 336–343. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa211>
- Cirillo, M., Rizzello, F., Badolato, L., De Angelis, D., Evangelisti, P., Coccia, M. E., & Fatini, C. (2021). The effects of COVID-19 lockdown on lifestyle and emotional state in women undergoing assisted reproductive technology: Results of an Italian survey. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 50(8), 102079. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102079>
- Conti, P; Younes, A. (2020). Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), 339-343. <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3>
- Cronin, P., Ryan, F., & Coughlan, M. (2008). Undertaking a literature review: a step-by-step approach. *British Journal of Nursing* (Mark Allen Publishing), 17(1), 38–43. <https://doi.org/10.12968/bjon.2008.17.1.28059>
- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
- de Miguel-Gómez, L., Romeu, M., Castells-Ballester, J., Pellicer, N., Faus, A., Mullor, J. L., Pellicer, A., & Cervelló, I. (2022). Undetectable viral RNA from SARS-CoV-2 in endometrial biopsies from women with COVID-19: a preliminary study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(3), 434–437. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.10.019>
- Delamuta, L. C., Monteleone, P. A. A., Ferreira-Filho, E. S., Heinrich-Oliveira, V., Soares-Júnior, J. M., Baracat, E. C., & Maciel, G. A. R. (2021). Coronavirus Disease 2019 and Human Reproduction: A Changing Perspective. *Clinics* (Sao Paulo, Brazil), 76, e3032. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3032>
- Demir, O., Sal, H., & Comba, C. (2021). Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 41(8), 1257–1261. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1907562>
- Ding, T., Wang, T., Zhang, J., Cui, P., Chen, Z., Zhou, S., Yuan, S., Ma, W., Zhang, M., Rong, Y., Chang, J., Miao, X., Ma, X., & Wang, S. (2021). Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Frontiers in medicine*, 8, 635255. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635255>
- Ferreira, A. J., Shenoy, V., Qi, Y., Fraga-Silva, R. A., Santos, R. A., Katovich, M. J., & Raizada, M. K. (2011). Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal-regulated kinases. *Experimental physiology*, 96(3), 287–294. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.055277>
- Ferreira, R., Oliveira, J. F., Fernandes, R., Moraes, J. F., & Gonçalves, P. B. (2007). The role of angiotensin II in the early stages of bovine ovulation. *Reproduction* (Cambridge, England), 134(5), 713–719. <https://doi.org/10.1530/REP-07-0239>

- Gadi, N., Wu, S. C., Spihlman, A. P., & Moulton, V. R. (2020). What's Sex Got to Do With COVID-19? Gender-Based Differences in the Host Immune Response to Coronaviruses. *Frontiers in immunology*, 11, 2147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02147>
- Gerdts, E., & Regitz-Zagrosek, V. (2019). Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nature medicine*, 25(11), 1657–1666. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0643-8>
- Hughes G. C. (2012). Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*, 11(6-7), A502–A514. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.12.003>
- Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 23(1), 3–20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
- Khan, S. M., Shilen, A., Heslin, K. M., Ishimwe, P., Allen, A. M., Jacobs, E. T., & Farland, L. V. (2022). SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2), 270–273. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.016>
- Klein, S. L., & Flanagan, K. L. (2016). Sex differences in immune responses. *Nature reviews. Immunology*, 16(10), 626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
- Kong, S., Yan, Z., Yuan, P., Liu, X., Chen, Y., Yang, M., Chen, W., Song, S., Yan, J., Yan, L., & Qiao, J. (2021). Comprehensive evaluation of ACE2 expression in female ovary by single-cell RNA-seq analysis. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.23.432460>
- Laganà, A. S., Veronesi, G., Ghezzi, F., Ferrario, M. M., Cromi, A., Bizzarri, M., Garzon, S., & Cosentino, M. (2022). Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 17(1), 475–484. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0452>
- Lee, S. C., Son, K. J., Han, C. H., Jung, J. Y., Park, S. C. (2020). Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Scientific Reports*, 10, 21805. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77791-8>
- Li, K., Chen, G., Hou, H., Liao, Q., Chen, J., Bai, H., Lee, S., Wang, C., Li, H., Cheng, L., & Ai, J. (2021). Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reproductive biomedicine online*, 42(1), 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>
- Liu, S., Zhang, M., Yang, L., Li, Y., Wang, L., Huang, Z., Wang, L., Chen, Z., & Zhou, M. (2017). Prevalence and patterns of tobacco smoking among Chinese adult men and women: findings of the 2010 national smoking survey. *Journal of epidemiology and community health*, 71(2), 154–161. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207805>
- Madaan, S., Talwar, D., Jaiswal, A., Kumar, S., Acharya, N., Acharya, S., & Dewani, D. (2022). Post-COVID-19 menstrual abnormalities and infertility: Repercussions of the pandemic. *Journal of education and health promotion*, 11, 170. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1200_21
- Malloy, S. M., & Bradley, D. E. (2021). The relationship between perceived stress during the COVID-19 pandemic and menstrual cycles and symptoms. *Fertility and Sterility*, 116(3), e72. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.202>
- Malta, M., Vettore, M. V., da Silva, C. M. F. P., Silva, A. B., & Strathdee, S. A. (2021). Political neglect of COVID-19 and the public health consequences in Brazil: The high costs of science denial. *EClinicalMedicine*, 35, 100878. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100878>
- Maybin, J. A., & Critchley, H. O. (2015). Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Human reproduction update*, 21(6), 748–761. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv038>
- McDade, T. W. The ecologies of human immune function. (2005). *Annual Review of Anthropology*, 34(1), 495–521. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.34.081804.120348>.
- Minakshi, R., Rahman, S., Ayaggari, A., Dutta, D., & Shankar, A. (2022). Understanding the Trauma of Menstrual Irregularity After COVID Vaccination: A Bird's-Eye View of Female Immunology. *Frontiers in immunology*, 13, 906091. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.906091>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Mongeon, P.; Paul-Hus, A. (2016). The journal coverage of Web of Science and Scopus: a comparative analysis. *Scientometrics*, 106(1), 213–228, <https://doi.org/10.1007/s11192-015-1765-5>.
- Moradi, F., Enjezab, B., & Ghadiri-Anari, A. (2020). The role of androgens in COVID-19. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(6), 2003–2006. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.014>
- Munro M. G. (2017). Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 40, 3–22. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011>
- Nazir, M., Asghar, S., Rathore, M. A., Shahzad, A., Shahid, A., Ashraf Khan, A., Malik, A., Fakhar, T., Kausar, H., & Malik, J. (2022). Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review. *Vacunas*, 23, S77–S87. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.07.001>
- Nguyen, B. T., Pang, R. D., Nelson, A. L., Pearson, J. T., Benhar Nocchioli, E., Reissner, H. R., Kraker von Schwarzenfeld, A., & Acuna, J. (2021). Detecting variations in ovulation and menstruation during the COVID-19 pandemic, using real-world mobile app data. *PLoS one*, 16(10), e0258314. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258314>
- Noy, C. (2008). Sampling Knowledge: The Hermeneutics of Snowball Sampling in Qualitative Research. *International Journal of Social Research Methodology*, 11(4), 327-344. <https://doi.org/10.1080/13645570701401305>
- Oyola, M. G., & Handa, R. J. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsiveness. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 20(5), 476–494. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>

- Ozimek, N., Velez, K., Anvari, H., Butler, L., Goldman, K. N., & Woitowich, N. C. (2022). Impact of Stress on Menstrual Cyclicity During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Survey Study. *Journal of women's health* (2002), 31(1), 84–90. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0158>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Patel, D. P., Punjani, N., Guo, J., Alukal, J. P., Li, P. S., & Hotaling, J. M. (2021). The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertility and sterility*, 115(4), 813–823. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.033>
- Neto, R. P., Nascimento, B. C. G., Carvalho Dos Anjos Silva, G., Barbosa, J. A. B. A., Júnior, J. B., Teixeira, T. A., Srougi, M., Nahas, W. C., Hallak, J., & Cury, J. (2021). Impact of COVID-19 Pandemic on the Sexual Function of Health Professionals From an Epicenter in Brazil. *Sexual medicine*, 9(5), 100408. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100408>
- Phelan, N., Behan, L. A., & Owens, L. (2021). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Frontiers in endocrinology*, 12, 642755. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.642755>
- Ranjbar, K., Moghadami, M., Mirahmadizadeh, A., Fallahi, M. J., Khaloo, V., Shahriarirad, R., Erfani, A., Khodamoradi, Z., & Gholampoor Saadi, M. H. (2021). Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC infectious diseases*, 21(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06045-3>
- Segars, J., Katler, Q., McQueen, D. B., Kotlyar, A., Glenn, T., Knight, Z., Feinberg, E. C., Taylor, H. S., Toner, J. P., Kawwass, J. F., & American Society for Reproductive Medicine Coronavirus/COVID-19 Task Force (2020). Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known?. *Fertility and sterility*, 113(6), 1140–1149. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025>
- Sharp, G. C., Fraser, A., Sawyer, G., Kountourides, G., Easey, K. E., Ford, G., Olszewska, Z., Howe, L. D., Lawlor, D. A., Alvergne, A., & Maybin, J. A. (2022). The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. *International journal of epidemiology*, 51(3), 691–700. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab239>
- Shufelt, C. L., Torbati, T., & Dutra, E. (2017). Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Seminars in reproductive medicine*, 35(3), 256–262. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603581>
- Shuttleworth, G., Broughton Pipkin, F., & Hunter, M. G. (2002). In vitro development of pig preantral follicles cultured in a serum-free medium and the effect of angiotensin II. *Reproduction (Cambridge, England)*, 123(6), 807–818.
- Singh, B., Gornet, M., Sims, H., Kisanga, E., Knight, Z., & Segars, J. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its effect on gametogenesis and early pregnancy. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 84(5), e13351. <https://doi.org/10.1111/aji.13351>
- Sokoloff, N. C., Misra, M., & Ackerman, K. E. (2016). Exercise, Training, and the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Men and Women. *Frontiers of hormone research*, 47, 27–43. <https://doi.org/10.1159/000445154>
- Stefanello, J. R., Barreta, M. H., Porciuncula, P. M., Arruda, J. N., Oliveira, J. F., Oliveira, M. A., & Gonçalves, P. B. (2006). Effect of angiotensin II with follicle cells and insulin-like growth factor-I or insulin on bovine oocyte maturation and embryo development. *Theriogenology*, 66(9), 2068–2076. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.06.005>
- Szuster, E., Kostrzewska, P., Pawlikowska, A., Mandera, A., Biernikiewicz, M., & Kalka, D. (2021). Mental and Sexual Health of Polish Women of Reproductive Age During the COVID-19 Pandemic - An Online Survey. *Sexual medicine*, 9(4), 100367. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100367>
- Takmaz, T., Gundogmus, I., Okten, S. B., & Gunduz, A. (2021). The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 47(9), 3241–3249. <https://doi.org/10.1111/jog.14900>
- Teuwen, L. A., Geldhof, V., Pasut, A., & Carmeliet, P. (2020). COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature reviews. Immunology*, 20(7), 389–391. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
- Gao, Y., Bagheri, N., & Furuya-Kanamori, L. (2022). Has the COVID-19 pandemic lockdown worsened eating disorders symptoms among patients with eating disorders? A systematic review. *Journal of public health*, 30(11), 2743–2752. <https://doi.org/10.1007/s10389-022-01704-4>
- Verma, S., & Gustafsson, A. (2020). Investigating the emerging COVID-19 research trends in the field of business and management: A bibliometric analysis approach. *Journal of business research*, 118, 253–261. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2020.06.057>
- Wark, P. A. B., Pathinayake, P. S., Kaiko, G., Nichol, K., Ali, A., Chen, L., Sutanto, E. N., Garratt, L. W., Sohal, S. S., Lu, W., Eapen, M. S., Oldmeadow, C., Bartlett, N., Reid, A., Veerati, P., Hsu, A. C., Looi, K., Iosifidis, T., Stick, S. M., Hansbro, P. M., ... Kicic, A. (2021). ACE2 expression is elevated in airway epithelial cells from older and male healthy individuals but reduced in asthma. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 26(5), 442–451. <https://doi.org/10.1111/resp.14003>
- Wesseling, A. K., Hatch, E. E., Rothman, K. J., Wang, T. R., Willis, M. D., Yland, J., Crowe, H. M., Geller, R. J., Willis, S. K., Perkins, R. B., Regan, A. K., Levinson, J., Mikkelsen, E. M., & Wise, L. A. (2022). A Prospective Cohort Study of COVID-19 Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, and Fertility. *American journal of epidemiology*, 191(8), 1383–1395. <https://doi.org/10.1093/aje/kwac011>
- Wilson, H. W., Amo-Addae, M., Kenu, E., Ilesanmi, O. S., Ameme, D. K., & Sackey, S. O. (2018). Post-Ebola Syndrome among Ebola Virus Disease Survivors in Montserado County, Liberia 2016. *BioMed research international*, 2018, 1909410. <https://doi.org/10.1155/2018/1909410>
- World Health Organization. *WHO coronavirus (COVID-19) dashboard*. (2022). Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
- Yuksel, B., & Ozgor, F. (2020). Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 150(1), 98–102. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13193>