



**TAYNÁ MÁRCIA DA CRUZ SANTOS**

**INFLUÊNCIA DA PANDEMIA DA COVID-19 SOBRE O  
CICLO MENSTRUAL E SAÚDE MENTAL DE MULHERES**

**LAVRAS – MG  
2022**

**TAYNÁ MÁRCIA DA CRUZ SANTOS**

**INFLUÊNCIA DA PANDEMIA DA COVID-19 SOBRE O CICLO MENSTRUAL E  
SAÚDE MENTAL DE MULHERES**

Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade Federal de Lavras como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Medicina II, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges  
Orientador

Prof. Dr. Dirceu de Sousa Melo  
Coorientador

**LAVRAS – MG  
2022**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Santos, Tayná Márcia da Cruz.

Influência da pandemia da COVID-19 sobre o ciclo menstrual e  
saúde mental de mulheres / Tayná Márcia da Cruz Santos. - 2022.  
59 p. : il.

Orientador(a): Bruno Del Bianco Borges.

Coorientador(a): Dirceu de Sousa Melo.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Lavras, 2022.

Bibliografia.

1. SARS-CoV-2. 2. Reprodução. 3. Estresse. I. Borges, Bruno  
Del Bianco. II. Melo, Dirceu de Sousa. III. Título.

**TAYNÁ MÁRCIA DA CRUZ SANTOS**

**INFLUÊNCIA DA PANDEMIA DA COVID-19 SOBRE O CICLO MENSTRUAL E  
SAÚDE MENTAL DE MULHERES**

**INFLUENCE OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE MENSTRUAL CYCLE AND  
MENTAL HEALTH OF WOMEN**

Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade Federal de Lavras como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Medicina II, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 07 de abril de 2022.

Profa. Dra. Fabiana Lúcio Oliveira – IFSULDEMINAS

Prof. Dr. Rodrigo Ferreira de Moura – UFLA

Orientador

Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges

Coorientador

Prof. Dr. Dirceu de Sousa Melo

**LAVRAS – MG  
2022**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a todas as oportunidades que chegaram até mim e a todas as pessoas que confiaram e acreditaram no meu trabalho.

À minha família, especialmente minha mãe Tânia, minha irmã Luísa e ao meu tio Márcio. Inspirações constantes em minha vida. Torcedores e apoiadores incansáveis. Meus amores.

Obrigada a toda equipe dos restaurantes em que trabalhei principalmente a Cintia, Silvinei, Andressa, Nati, Ricardo, Raoni, Carol Mermã, Nágila, Andreia, Túlio, Paola, dona Maria, Maria Viana, Maria, Liégina e Luciano. Equipe incrível! Agradeço por toda a correria e companheirismo, pelos sorrisos, loucuras, prosas e cervejas nas madrugadas após o trabalho. Obrigada também ao Wilson que me deu a primeira oportunidade de emprego como garçomete e só assim pude dar início ao mestrado já que estava sem bolsa. Eternamente grata!

Ao meu orientador Bruno. Um professor incrível que admiro muito. Exemplo de profissional ético e dedicado. Grata por todos os aprendizados e oportunidades.

À Larissa, minha amiga de mestrado, de projeto, de trabalho, de vida. A quem admiro, a quem amo, a quem quero ter por tempos ao lado. Obrigada por todo o apoio. Com certeza a caminhada seria pior sem você.

Agradeço com todo o coração a equipe maravilhosa do Labcovid/UFLA composta pelos profissionais incríveis e inspiradores Dirceu, Thalita, Pedro, Lamartine, Iara, Larissa, Clara, Letícia, Daniel, Sirlene, Bruno, Erika, Geraldo. Os meus dias se tornaram outros com vocês por perto. Acordava e havia uma alegria irreparável em mim por saber que trabalharia com pessoas tão fantásticas. Grata por essa amizade de milhões. Tenho sorte!

Ao Dirceu, meu amigo, coorientador e “chefinho” que me inspira todos os dias. Um divisor de águas em minha vida. É uma honra compartilhar momentos com um ser de coração tão grande e que emana tanta esperança. Obrigada pelos ensinamentos mais que preciosos. Te levo para minha vida!

Agradeço a minha terapeuta Mariane por todo suporte. Por me ajudar a alinhar as questões em minha cabeça e me auxiliar na percepção de quem sou/estou no mundo. Algumas vezes, achei que não seria possível. Obrigada.

À Bella, Thaís Lank, Kássia, Nique, Mika pelas alegrias nas noites pandêmicas de freefire, por essa amizade linda que se construiu e pelo apoio em momentos difíceis. Melhor squad sapatão do mundo!

Agradeço ao meu amigo Sérgio por todos os momentos compartilhados, alegrias, trocas, prosas e cervejas. Não vou me esquecer!

Obrigada a todos os companheiros de pedal. Grandes momentos de reflexão, esforço e alegria. Inesquecível.

Às minhas grandes amigas de graduação Thaís, Isadora e Ingrid! Sempre apoiando mesmo de longe. Grandes irmãs que a UFLA me deu!

Agradeço a todas as companheiras de mestrado. Parceiras incríveis!

À minha amiga Natácia por toda a leveza durante a caminhada. Grande parceira de muitas alegrias e prosas!

Agradeço as amigas de apartamento Gabriela e Lorena. À Paçoca, a doguinha mais gostosa dessa Lavras! Guardo no coração!

Agradeço aos lugares que passei, aos nasceres da lua, aos pores-do-sol, aos animais, às estradas tantas, às cachoeiras. Agradeço àquela árvore-mãe que denominei carinhosamente como Kali. Trocas intermináveis, sabedorias, abraços e progresso espiritual inigualável. Cura do meu ser!

Obrigada a todos os amigos e a todos os amores que vieram, que se foram e que ainda continuam. Extremamente importantes para meu crescimento profissional e pessoal!

À minha família de escolha, grandes amigos que encontrei por esses anos, o meu muito obrigado. Companheiras e companheiros de muitas alegrias e conquistas, de muito suor e choro. Aconchego para o coração!

À cidade de Lavras que por tanto tempo foi minha casa!

À Universidade Federal de Lavras por toda a formação, por tanta oportunidade, por me construir pessoalmente, pelas alegrias inigualáveis e até pelas tristezas. Tenho orgulho de ser UFLA!

Ao departamento de Ciências da Saúde pela oportunidade!

A todos os professores, servidores públicos e privados que fizeram parte dessa caminhada. Exemplos e inspirações para muitos. Sem vocês nada haveria!

À Fundação de Amparo e Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de mestrado.

A todos e todas que me acompanharam até aqui!

Muito obrigada!

*“(…) Não mais me deitar no feno perfumado ou deslizar na neve deserta.  
Onde eu exatamente me encontro?  
O que me surpreende é a impressão de não ter envelhecido.  
Embora eu esteja instalada na velhice.  
O tempo é irrealizável.  
Provisoriamente o tempo parou para mim.  
Provisoriamente.  
Mas eu não ignoro as ameaças que o futuro encerra.  
Como também não ignoro que é o meu passado que define a minha abertura para o  
futuro.  
O meu passado é a referência que me projeta e que eu devo ultrapassar.  
Portanto, ao meu passado, eu devo o meu saber e a minha ignorância, as minhas  
necessidades, as minhas relações, a minha cultura e o meu corpo.  
Hoje, que espaço o meu passado deixa para a minha liberdade hoje?  
Não sou escrava dele.  
O que eu sempre quis foi comunicar unicamente da maneira mais direta o sabor da  
minha vida.  
Unicamente o sabor da minha vida.  
Acredito que eu consegui fazê-lo.  
Vivi num mundo de homens, guardando em mim o melhor da minha feminilidade.  
Não desejei e nem desejo nada mais do que viver sem tempos mortos. (…)”*

**Simone de Beauvoir** em *“Viver sem Tempos Mortos”* (monólogo)

## RESUMO

O sistema reprodutivo pode ser afetado por estresse, infecções, bem-estar psicológico e social. A atual pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) já causou milhões de mortes e o Brasil é um dos mais afetados. A situação de pandemia promove aumento do estresse, medo e ansiedade, resultando em sintomas psiquiátricos. Assim, a pandemia de COVID-19 pode afetar a saúde mental e o eixo reprodutivo, principalmente no sexo feminino. Portanto, o objetivo foi determinar o impacto da pandemia da COVID-19 no ciclo menstrual e na saúde mental relatados por mulheres em idade reprodutiva e que estão vivendo a atual pandemia no Brasil. Os dados foram coletados por meio de um questionário online utilizando a plataforma Google Forms. Em relação à saúde mental, 83,87% das mulheres infectadas com SARS-CoV-2 e 98,47% das mulheres não infectadas relataram novos sintomas psicológicos, aumento do estresse, ansiedade, insônia e aumento do nervosismo. Sobre o ciclo menstrual, 75% das mulheres infectadas relataram alterações em seu ciclo menstrual, enquanto 76,94% das mulheres não infectadas também relataram essas alterações. A maioria das mulheres relatou ciclos menstruais mais longos, alterações no período menstrual e no fluxo menstrual, alterações nos sintomas da TPM e redução da libido. Aproximadamente 25% das mulheres relataram mudanças na cor e/ou odor do sangue menstrual e tiveram escapes durante a pandemia. Nas mulheres não infectadas, o alto número de sintomas estressantes relatados demonstrou maior proporção de alterações do ciclo menstrual, sendo as mulheres mais jovens as mais afetadas. Assim, fatores relacionados à pandemia da COVID-19, incluindo o isolamento social, podem afetar a saúde mental e reprodutiva de mulheres brasileiras em idade reprodutiva, especialmente as mais jovens.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; menstruação; estresse; ansiedade; reprodução; libido.



## ABSTRACT

The reproductive system can be affected by stress, infections, psychological and social well-being. The current coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has already caused millions of deaths and Brazil is one of the most affected. Pandemic situation promotes increase stress, fear, and anxiety, resulting in psychiatric symptoms. Thus, the COVID-19 pandemic may affect the mental health and reproductive axis, mainly in females. Therefore, the aim was to determine the impact of the COVID-19 pandemic on the menstrual cycle and psychological states reported by women of reproductive age and are living through the current pandemic in Brazil. Data were collected through an online questionnaire using the Google Forms platform. Regarding mental health, 83.87% of women who were infected with SARS-CoV-2 and 98.47% of women who were not infected reported new psychological symptoms, increased stress, anxiety, insomnia, and increased nervousness. On the menstrual cycle, 75% of the women who were infected reported changes in their menstrual cycle, while 76.94% of the uninfected women reported these changes. Most women reported longer menstrual cycles, changes in their menstrual period and menstrual flow, changes in PMS symptoms, and reduced libido. Approximately 25% of the women reported changes in the color and/or odor of menstrual blood and had spotting during the pandemic. In uninfected women, the high numbers of reported stressful symptoms demonstrated a higher proportion of menstrual cycle alterations, and younger women are more affected. Thus, factors related to the COVID-19 pandemic, including social isolation, may affect the mental and reproductive health of Brazilian women of reproductive age, especially younger ones.

**Keywords:** SARS-CoV-2; menstruation; stress; anxiety; reproduction; libido.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Eixo Reprodutivo e ciclo menstrual.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Fatores que podem promover alteração no eixo reprodutivo.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.1 Estresse e transtornos psicológicos causados por pandemia.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.1.1 COVID-19.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2 Efeitos das infecções virais sobre o eixo reprodutivo e ciclo menstrual... 22</b>	<b>22</b>
<b>2.3 Efeitos da saúde mental, estresse e pandemia da COVID-19 sobre a saúde reprodutiva.....</b>	<b>24</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>37</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>37</b>
<b>Anexo 2.....</b>	<b>39</b>
<b>ARTIGO.....</b>	<b>46</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>47</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>48</b>
<b>METHODS.....</b>	<b>49</b>
<b>Study design.....</b>	<b>49</b>
<b>Participants.....</b>	<b>49</b>
<b>Research development.....</b>	<b>50</b>
<b>STATISTICAL DATA ANALYSIS.....</b>	<b>51</b>
<b>RESULTS.....</b>	<b>51</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>61</b>
<b>ACKNOWLEDGEMENTS.....</b>	<b>64</b>
<b>CONFLICTS OF INTEREST.....</b>	<b>64</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>65</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O sistema reprodutivo possui uma complexa organização composta por diversos tecidos, secreção hormonal e sinalizações, tanto centrais quanto periféricas, e o controle e estabilidade da saúde reprodutiva é fundamental para a manutenção da espécie (STRAUSS; BARBIERI; GARGIULO, 2018; LI *et al.*, 2020). Essa organização pode ser diretamente alterada por fatores estressores, infecções de diferentes etiologias, bem-estar psicológico e social, os quais podem afetar o ciclo menstrual e, possivelmente, inibir a ovulação, afetando, assim, processos reprodutivos (BROMBERGER *et al.*, 2001; FARAGE; NEILL; MACLEAN, 2009). Sabe-se que as infecções virais podem ter efeitos negativos no eixo reprodutivo e também podem causar infertilidade momentânea e até mesmo prolongada (WIWANITKIT, 2010). A fertilidade reduzida e as alterações no eixo hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG) foram observadas em infecções causadas pelo vírus da influenza aviária (STEPHENS; SPACKMAN; PANTIN-JACKWOOD, 2020), vírus da imunodeficiência humana (HIV) (KIETSIRIROJE, 2015) e hepatite viral (SAFARINEJAD; KOLAH; IRAVANI, 2010) em humanos, resultando em alterações em ciclos menstruais e possível amenorreia prolongada (CEJTIN *et al.*, 2006; CHIRGWIN *et al.*, 1996).

Outro fator que pode afetar significativamente o eixo reprodutivo feminino é o estresse causado pela experiência de uma pandemia (CHATTU; YAYA, 2020; OMS, 2010). Nos séculos XX e XXI, houve registros de várias pandemias e epidemias, como a gripe espanhola (influenza H1N1, 1918-1919), gripe suína (influenza H1N1, 2009-2010), Ebola (vírus Ebola, 2014-2016) e a atual pandemia da doença do coronavírus que obteve os primeiros casos publicados oficialmente em 2019 (COVID-19) (PITLIK, 2020). Da mesma forma, situações semelhantes foram demonstradas em mulheres que passaram por desastres como terremotos (LIU *et al.*, 2010) e guerras (HANNOUN *et al.*, 2007).

Causada pelo coronavírus, a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV, 2002-2003) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV, 2012) tiveram impacto no sistema reprodutor feminino, sendo responsáveis por causar abortos espontâneos, sofrimento fetal e parto prematuro (AL HAJJAR; MEMISH; MCINTOSH, 2013; VIJAYANAND; WILKINS; WOODHEAD, 2004; WONG *et al.*, 2004). Essas doenças infecciosas, potencialmente causadoras de pandemias, foram efetivamente evitadas com o estabelecimento de quarentena e de isolamento social das pessoas afetadas (KRUMKAMP *et al.*, 2009). No entanto, essas restrições trouxeram complicações psicológicas e emocionais (BROOKS *et al.*, 2020), como demonstrado durante surtos de SARS, no qual foi observado aumento de

transtorno de estresse pós-traumático e depressão na população canadense (HAWRYLUCK *et al.*, 2004). Do mesmo modo, durante o último surto de Ebola, houve um aumento do estresse, medo e ansiedade na população norte-americana (ESTERWOOD; SAEED, 2020).

A atual pandemia da COVID-19, causada pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2 (RAONY *et al.*, 2020), já causou mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo e um dos países mais afetados é o Brasil (CSSE, 2022). Dentre as medidas de controle, o isolamento social demonstra ser a medida mais eficaz para barrar o avanço das infecções (ESTERWOOD; SAEED, 2020). No entanto, essa prática pode comumente levar a sintomas de estresse pós-traumático, desorganização mental e nervosismo, conforme observado em pandemias anteriores (BROOKS *et al.*, 2020). Além disso, estudos têm demonstrado que a pandemia da COVID-19 pode promover alterações no sistema nervoso central (SNC), o que pode afetar diretamente a resposta imune e a reprodução (TROYER; KOHN; HONG, 2020).

Além dos possíveis efeitos da atual pandemia sobre o SNC e eixo reprodutivo, a infecção pelo SARS-CoV-2 também podem provocar danos nas células dos tecidos gonadais, pois essas são suscetíveis à ação viral (FAN *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2020; STANLEY *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020a) devido à sua expressão média-alta do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (PAN *et al.*, 2013). Sabe-se que a interação entre as proteínas do SARS-CoV-2 e ACE2 pode afetar negativamente o sistema reprodutor feminino (LI *et al.*, 2020). Yuksel e Ozgor (2020) observaram anormalidades menstruais devido à pandemia de COVID-19 na Turquia, demonstrando uma relação direta do surto infeccioso com mudanças no ciclo menstrual (YUKSEL; OZGOR, 2020). Entretanto, poucos estudos tem demonstrado os efeitos do vírus ou da pandemia da COVID-19 na saúde reprodutiva ou sobre danos aos tecidos reprodutivos (HENAREJOS-CASTILLO *et al.*, 2020).

A exposição a agentes estressores seja ela devido à infecção viral ou a fatores relacionados a situações pandêmicas, pode alterar o estado psicológico da população e levar a irritabilidade ou medo irracional (SHI, 2003; SIM, 2004). Com isso, faz-se importante observar também que há poucas informações sobre a influência de pandemias anteriores sobre o eixo reprodutivo, no entanto, situações relacionadas a pandemias, como o isolamento social, podem levar a sintomas graves que estão diretamente relacionados às irregularidades menstruais (NILLNI *et al.*, 2015). Dessa forma, a hipótese do presente trabalho baseia-se na potencial capacidade da pandemia da COVID-19 em afetar a função reprodutiva da mulher e a saúde mental da mesma. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar o impacto da pandemia da COVID-19 no ciclo menstrual e na saúde mental de mulheres brasileiras de 18 a 45 anos que menstruam regularmente e estão vivendo a atual pandemia no Brasil.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Eixo Reprodutivo e ciclo menstrual

O sistema reprodutivo é composto por uma organização complexa envolvendo diversos tecidos e vias de sinalização (MCCARTNEY; MARSHALL, 2018). O principal controlador/modulador desse sistema é o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), que controla os processos reprodutivos por meio da regulação coordenada de diversos hormônios (PLANT, 2015; TERASAWA; FERNANDEZ, 2001). O eixo HHG é composto por: síntese e secreção hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o qual é secretado de maneira pulsátil e possui ação em receptores específicos (GnRHR) acoplados à proteína G. O GnRH, por meio dos vasos porta-hipofisários, estimula as células gonadotróficas, presentes na hipófise anterior, a secretarem gonadotrofinas: o hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) – uma alta frequência de pulsos resulta na produção de LH, enquanto que a baixa frequência promove a síntese de FSH (LIMONTA *et al.*, 2018). Por fim, as gonadotrofinas irão agir nas gônadas e promover síntese/secreção de esteroides sexuais e gametogênese. Uma das ações dos esteroides sexuais é a retroalimentação, tanto a nível hipotalâmico quanto hipofisário, sendo essa retroalimentação, no organismo feminino, positiva ou negativa, dependendo do momento do ciclo menstrual (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2010; NAVARRO; TENA-SEMPERE, 2011) (Figura 1).

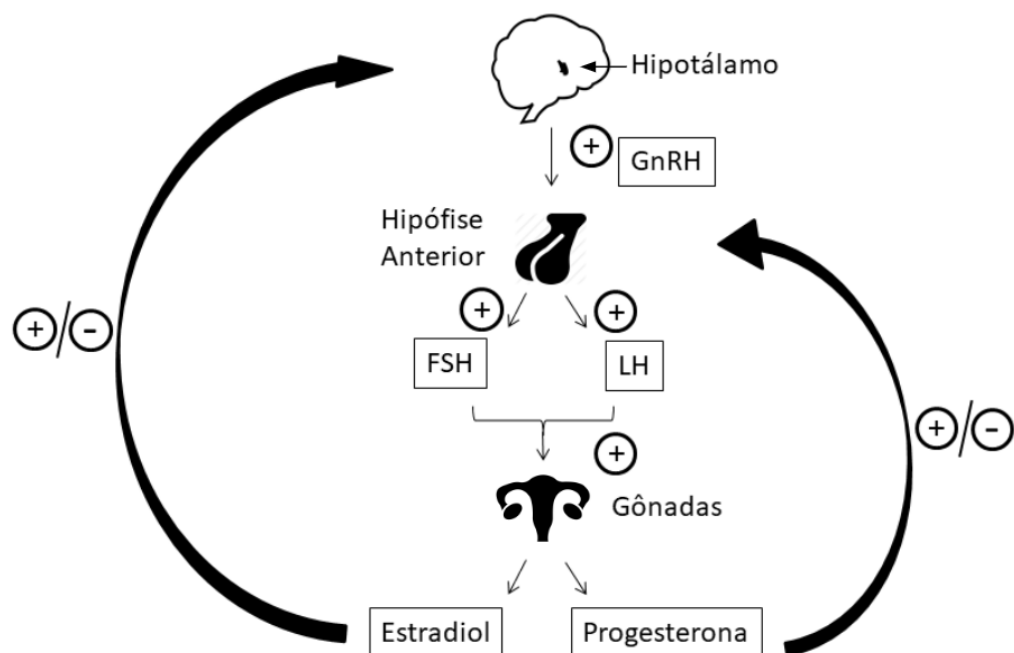


Figura 1: Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). Da autora, 2022.

As gonadotrofinas regulam a foliculogênese, o amadurecimento dos folículos, a seleção folicular, a oocitação e a síntese dos hormônios sexuais (estrogênios, progestágenos e andrógenos) regulando, assim, o ciclo menstrual e a fertilidade (IGNACIO *et al.*, 2009; RICHARDS; PANGAS, 2010; RIMON-DAHARI *et al.*, 2016). O estrogênio encontra-se em três diferentes formas: estrona, estradiol e estriol, sendo o estradiol a forma mais abundante e com maior ação no organismo (FUENTES; SILVEYRA, 2019).

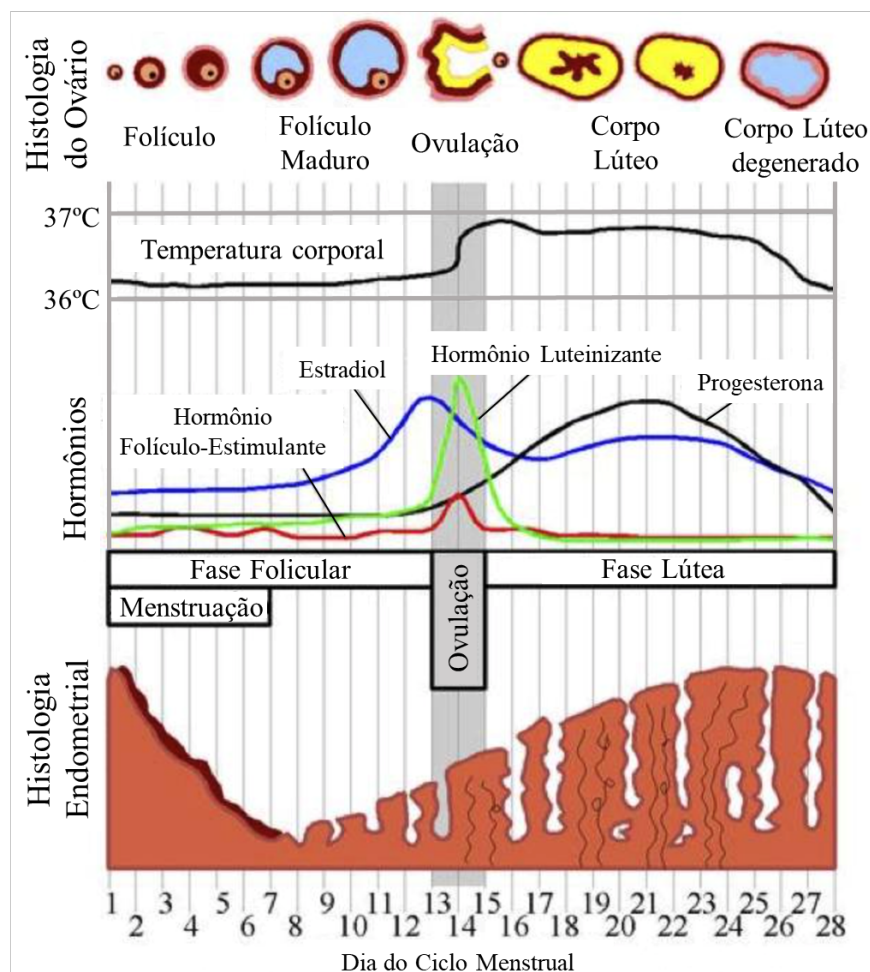
A progesterona e o estrogênio são importantes na reprodução e na modulação uterina, promovendo assim, ambiente adequado para o desenvolvimento embrionário após fecundação (MUNOZ *et al.*, 2012). Além disso, esses hormônios são essenciais para o desenvolvimento de características sexuais secundárias e para o processo reprodutivo feminino (FINDLAY *et al.*, 2010).

O ciclo menstrual é regulado por mecanismo de retroalimentação e é dividido em fases: menstrual ou menstruação, proliferativa ou folicular, ovulação e fase lútea ou secretora (MIHM; GANGOOLY; MUTTUKRISHNA, 2011). Sua duração varia de 26 a 35 dias e, por definição, o ciclo se inicia na fase menstrual (dia 1), em que ocorre sangramento contendo sangue, células endometriais e muco, durando aproximadamente de 4 a 6 dias (FARAGE; NEILL; MACLEAN, 2009, MIHM; GANGOOLY; MUTTUKRISHNA, 2011) (Figura 2).

A menstruação é seguida pela fase folicular, na qual, por ação de FSH e LH, ocorre continuação do desenvolvimento folicular, aumento de síntese e secreção de estrogênio, aumento da camada funcional endometrial e seleção do folículo dominante (CASARINI; CRÉPIEUX, 2019). Além disso, o estrogênio e a inibina reduzem a secreção de FSH, o que leva a atresia (degeneração) folicular, mantendo-se apenas o folículo dominante (MESSINI; MESSINI; DAFOPOULOS, 2014). No final da fase folicular ocorre aumento exponencial na concentração de estrogênio, promovida pelo desenvolvimento do folículo dominante, até alcançar o seu pico cerca de 48h antes da ovulação (KOEPPEN; STANTON, 2008) (Figura 2).

Após o pico de estrogênio, ocorre redução na concentração desse hormônio e pico na secreção de LH, responsável pela oocitação, que é a liberação do oócito pelo folículo de Graaf, caracterizando assim, a fase ovulatória, que dura de 32 a 36 horas (MUNOZ *et al.*, 2012). O LH também induz a formação do corpo lúteo a partir do folículo rompido, que irá secretar progesterona de forma crescente e estrogênio (MIHM; GANGOOLY; MUTTUKRISHNA, 2011). A fase lútea se caracteriza pela formação do corpo lúteo, aumento das concentrações hormonais, endométrio edemaciado devido aumento de secreção glandular, principalmente por ação da progesterona (TARABORRELLI, 2015), e tem duração de

aproximadamente 14 dias (FARAGE; NEILL; MACLEAN, 2009). A regressão do corpo lúteo resulta em depleção de estrogênio e progesterona, descamação endometrial e menstruação, iniciando-se um novo ciclo (FARAGE; NEILL; MACLEAN, 2009) (Figura 2). Caso ocorram fecundação e implantação embrionária, haverá aumento da secreção de gonadotrofina coriônica humana (hCG), hormônio semelhante ao LH, produzido pelos trofoblastos, células que darão origem a placenta, capaz de manter o corpo lúteo para que não ocorra descamação do endométrio (NWABUOBI *et al.*, 2017).



**Figura 2:** Ciclo menstrual. Adaptado de MONIS; TETROKALASHVILI, 2022.

O correto funcionamento desse sistema reprodutivo complexo se faz essencial para saúde reprodutiva feminina e manutenção da espécie (STRAUSS; BARBIERI; GARGIULO, 2018; LI *et al.*, 2020b). No entanto, vários fatores como infecções de etiologia variada, estresse, saúde mental e bem-estar social, podem impactar toda a organização e prejudicar, assim, o eixo reprodutivo (BROMBERGER *et al.*, 2001; FARAGE; NEILL; MACLEAN, 2009; STRAUSS; BARBIERI; GARGIULO, 2018; LI *et al.*, 2020b).

## 2.2 Fatores que podem promover alteração no eixo reprodutivo

### 2.2.1 Estresse e transtornos psicológicos causados por pandemia

Pandemias, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), são definidas como a disseminação de uma nova doença infectocontagiosa por todo o mundo (KELLY, 2011; OMS, 2010). Desde o último século, há registros de várias pandemias e epidemias como, por exemplo: gripe espanhola (Influenza H1N1, 1918-1919), gripe suína (Influenza H1N1, 2009-2010), Ebola (vírus Ebola, 2014-2016) e a atual da COVID-19 (PITLIK, 2020).

Talvez a pandemia mais conhecida na história seja a peste negra, causada pela bactéria *Yersinia pestis*, que resultou em aproximadamente 200 milhões de mortes no século XIV (HUREMOVIĆ, 2019). Nesse período estabeleceu-se a quarentena (medida de saúde pública adotada durante um período de epidemia ou pandemia) e o isolamento social obrigatório para os doentes, com o objetivo de diminuir a disseminação da doença, método também utilizado em 2010 para isolar pessoas infectadas pelo vírus H1N1 e, em 2020, na pandemia da COVID-19 (OXFORD; OXFORD, 2012; MATTIOLI *et al.*, 2020).

Como uma forma de conter a transmissão de doenças, a quarentena e o isolamento social são estabelecidos, sendo um dos pontos em comum entre as pandemias da peste negra, da influenza H1N1 e, agora, do SARS-CoV-2, por exemplo (MATTIOLI *et al.*, 2020; OXFORD; OXFORD, 2012). A adoção dessa estratégia também foi efetiva para evitar a transmissão em larga escala da infecção contagiosa causada pelo SARS-CoV-1, a síndrome respiratória aguda grave (SARS) (KRUMKAMP *et al.*, 2009). Além disso, medidas sanitárias e higiênicas também são eficientes para auxiliar na contenção de doenças, como por exemplo, da infecção causada pelo vírus Ebola, agente patogênico altamente infeccioso e causador de elevados índices de mortalidade (REPERANT; OSTERHAUS, 2017).

Durante a pandemia da Influenza H1N1 em 2009, houve preocupação com a saúde mental da população e, um estudo feito com sobreviventes de síndrome respiratória aguda grave associada a H1N1, demonstrou que, após um ano de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), houve comprometimento psicológico em relação a população em geral (LUYT *et al.*, 2012).

A SARS, causada pelo SARS-CoV-1, é uma doença infectocontagiosa a qual a pandemia foi evitada efetivamente com o estabelecimento de medidas de quarentena (KRUMKAMP *et al.*, 2009). A quarentena, contudo, pode ter como consequência algumas complicações psicológicas, emocionais ou financeiras (BROOKS *et al.*, 2020). Um estudo pôde observar isso durante surtos de SARS onde ocorreram transtornos de estresse pós-



traumático (28,9%) e depressão (31,2%) na população canadense (HAWRYLUCK *et al.*, 2004). Quarentenas mais prolongadas foram associadas ao aumento desses sintomas psicológicos e, além disso, a exposição direta a alguém com diagnóstico da doença, também foi capaz de induzir estresse e sintomas depressivos (HAWRYLUCK *et al.*, 2004). Em Pequim, profissionais de saúde apresentaram sintomas de estresse pós-traumático e elevados comportamentos de risco a saúde, como o uso de álcool e tabaco após três anos do surto de SARS-CoV-1 (WU *et al.*, 2008).

No último surto de Ebola, entre 2014-2016, houve aumento dos casos de estresse, medo e ansiedade da população, resultando em propagação de medo e sintomas psiquiátricos (ESTERWOOD; SAEED, 2020).

Na pandemia da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) também foi estabelecida a quarentena e o isolamento social, um dos métodos mais efetivos para reduzir os casos de infecção e óbitos causados pelo SARS-CoV-2 (ESTERWOOD; SAEED, 2020). No atual contexto, vários pontos podem corroborar com os sintomas de estresse pós-traumático, confusão mental e nervosismo, como: medo de infecção, frustração, tédio, tempo prolongado de quarentena e outros estressores que já foram observados em pandemias antecedentes (BROOKS *et al.*, 2020). Um trabalho de Phelan, Behan e Owens (2021) demonstra que mulheres que vivenciaram a pandemia da COVID-19 apresentaram humor deprimido, ansiedade e solidão, além de fatores estressores financeiros, na família, no trabalho, dificuldades de acesso a saúde e luto (PHELAN; BEHAN; OWENS, 2021). Ainda, Salari e colaboradores (2020) demonstraram que, na atual pandemia, houve uma frequência de 33,7%, 31,9% e 29,6%, respectivamente, de depressão, ansiedade e estresse na população em geral do continente asiático e europeu (SALARI *et al.*, 2020).

É sabido que o estresse, caracterizado como qualquer resposta biológica desencadeada por um estímulo extrínseco ou intrínseco, de caráter individual e subjetivo, ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) que é regulado, majoritariamente, pelo hipotálamo (OAKLEY *et al.*, 2009). Os estímulos estressores promovem, então, a secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) pela adeno-hipófise (HERMAN *et al.*, 2016). A hipófise anterior, por sua vez, irá favorecer a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na circulação sanguínea e, assim, terá ação sobre as glândulas adrenais (córtex) promovendo a síntese e liberação de cortisol e outros hormônios esteroides (HERMAN *et al.*, 2016).

Ainda, a desregulação do eixo HHA pode provocar exaustão dos sistemas levando a distúrbios neurocognitivos como ansiedade e depressão (FIKSDAL *et al.*, 2019). Ademais, sabe-se que as infecções virais podem perturbar o SNC implicando em apoptose da microglia,

conjunto de células sentinelas imunes envolvidas na organização sináptica, excitabilidade de neurônios e proteção cerebral (JANG *et al.*, 2009). Com isso, respostas imunológicas exarcebadas e desorganização de sistemas neuronais chaves podem danificar conexões interneuronais e corroborar em mudanças neurocognitivas afetando, assim, a saúde mental dos indivíduos durante períodos pandêmicos (MAZZA *et al.*, 2021).

### 2.2.1.1 COVID-19

Entre dezembro de 2019 e janeiro de 2020, diversos casos de pneumonia, de etiologia até então desconhecida, começaram a ser relatados nos hospitais locais da cidade de Wuhan, província de Hubei, na China (LI *et al.*, 2020a). Após investigações epidemiológicas, etiológicas e nas amostras de lavado broncoalveolar dos pacientes com pneumonia e em amostras ambientais do Mercado de Frutos do Mar de Huanan, o Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) identificou um novo coronavírus provisoriamente denominado 2019-nCov (ZHU *et al.*, 2020). Em 11 de fevereiro de 2020, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus denominou como SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Severa – coronavírus – 2) devido a similaridade com o genoma de um coronavírus de morcego (VIRUSES, 2020). A doença COVID-19, causada pelo novo betacoronavírus ( $\beta$ -CoV) SARS-CoV-2, se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo muito similar ao SARS-CoV-1, vírus responsável pelo surto de síndrome respiratória grave entre 2002 e 2003 (LU *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020). Em 11 de Março de 2020 foi declarada a pandemia causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, com 118.000 casos em 114 países e 4.291 mortes (OMS, 2020). Aproximadamente seis meses depois, em 19 de setembro de 2020, esses números aumentaram para 30.295.744 casos confirmados e 947.933 mortes (OMS, 2020).

Até agora, são mais de 511.315.000 de casos confirmados de COVID-19 no mundo todo, contabilizando mais de 6.226.000 de mortes mundiais (CSSE, 2022). Ainda, de acordo com o Painel do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas (CSSE) da Universidade Johns Hopkins, no Brasil já foram confirmados mais de 30.378.000 casos, 663.000 mortes e 29.450.000 de recuperados da doença, aproximadamente, pelo novo coronavírus (CSSE, 2022; BRASIL, 2020). Segundo o Painel Coronavírus do governo brasileiro, a infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta uma incidência de 14455,6 a cada 100 mil habitantes, mortalidade de 315,4 também a cada 100 mil habitantes e letalidade de 2,2% (BRASIL, 2022).

Sabe-se que a transmissão do SARS-CoV-2 ocorre, principalmente, por meio de gotículas de saliva, gotículas respiratórias, por contato pessoal próximo e contato com objetos e superfícies previamente infectadas (JIN *et al.*, 2020). A SARS é uma doença pulmonar

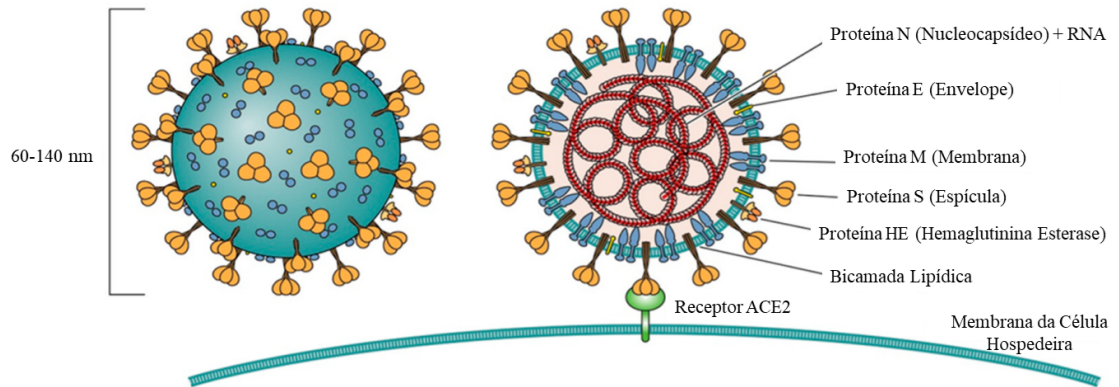
caracterizada por descamação de pneumócitos, formação de membrana hialina, edema pulmonar e também pode apresentar infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais, células sinciciais multinucleadas com pneumócitos atípicos aumentados, entre outras (XU *et al.*, 2020b). Além disso, muitos pacientes com COVID-19 apresentam hiperativação do sistema imunológico desencadeando uma tempestade de citocinas caracterizada, principalmente, pela produção elevada de quimiocinas e de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interferon gamma (IFN $\gamma$ ), interleucina-12 (IL-12), fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4) (NIKOLICH-ZUGICH *et al.*, 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

Em relação ao diagnóstico da COVID-19, é possível obtê-lo através de diversas técnicas laboratoriais, entretanto, a metodologia considerada padrão ouro para diagnóstico é a reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), que detecta a presença do material genético do vírus em amostras de swab nasal; outra técnica é a de sorologia que identifica os anticorpos IgM, IgA e/ou IgG produzidos pela resposta imunológica do organismo do hospedeiro ao vírus; e também é possível utilizar testes rápidos imunocromatográficos de antígeno (detecta a proteína do vírus nas amostras de naso e orofaringe) (JAMSHAIID *et al.*, 2020; KOCZULA; GALLOTTA, 2016; LI *et al.*, 2020d; WANG *et al.*, 2020b). Já o diagnóstico clínico pode ser obtido com a análise, por um profissional capacitado, dos sinais e sintomas físicos do paciente como fadiga, febre, dispneia, entre outros (JIN *et al.*, 2020a). Também pode ser utilizada a tomografia computadorizada para obtenção do diagnóstico clínico por imagem, onde é possível observar algumas alterações devido às lesões pulmonares decorrentes da COVID-19 (CHUNG *et al.*, 2020; JIN *et al.*, 2020a).

Os coronavírus (CoVs) pertencem a uma classe de vírus com ácido ribonucleico (RNA) fita simples e polaridade positiva (RNA $^{+}$ ); e o SARS-CoV-2 é um membro dos  $\beta$ -CoVs responsáveis por provocar doenças agudas e crônicas como doenças neurológicas, respiratórias e hepáticas (JIN *et al.*, 2020; WEISS; LEIBOWITZ, 2011).

O vírus da COVID-19 é um vírus envelopado, pleomórfico, possui aparência arredondada ou ovalar, é composto por uma membrana glicoproteica, genoma de RNA (alta probabilidade de mutação, ribovírus) e a proteína que reveste sua estrutura viral é constituída de espículas (que atingem 20 nanômetros de proeminência), meio pelo qual o vírus consegue realizar a ligação, fusão e entrada na célula do hospedeiro (JIN *et al.*, 2020; ZHOU; ZHAO, 2020). As principais proteínas estruturais do SARS-CoV-2 são: proteína S (espícula); proteína E (envoltório), responsável por facilitar a infecção celular; proteína M (membrana); proteína

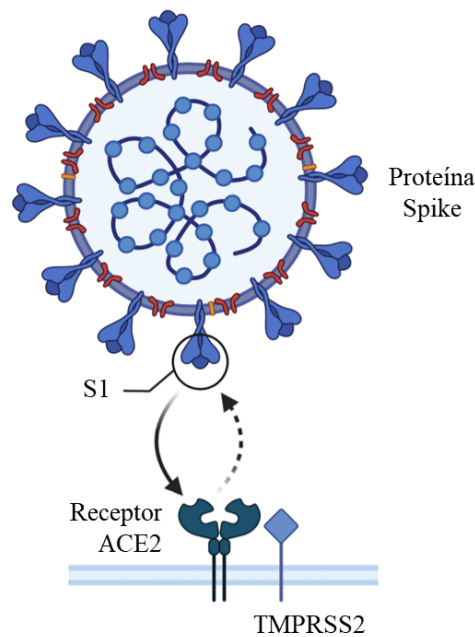
N (nucleocapsídeo), que oculta o RNA viral do maquinário imunológico; e proteína de superfície HE (hemaglutinina esterase) que não está presente em todos os coronavírus, mas relaciona-se a maior patogenicidade viral (LI *et al.*, 2020a) (Figura 3).



**Figura 3:** Proteínas estruturais do SARS-CoV-2. Adaptado de GITMAN *et al.* 2021.

A proteína S do envelope viral possui elevada afinidade de ligação ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é expresso em diversos tecidos do organismo como: gonadal, pulmonar, intestinal, mucosa nasal, cardíaco, esofágico, renal, gástrico e vesical, corroborando, assim, para a transmissão em alta escala em humanos (DONOGHUE *et al.*, 2000; FAN *et al.*, 2021; WAN *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020a; ZHOU *et al.*, 2020; ZOU *et al.*, 2020). Portanto, a ACE2, além de ter papel fundamental na regulação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) pela conversão de angiotensina II (angII) em angiotensina 1-7 (ang1-7), importante no mecanismo de controle da pressão arterial, também promove um sítio de ligação para proteínas S do SARS-CoV-2 (DONOGHUE *et al.*, 2000; PAN *et al.*, 2013). Em adição, a ACE2 também pode regular funções-chaves do ovário já que a esteroidogênese, o desenvolvimento folicular, oocitação e a maturação oocitária podem ser regulados por ang1-7 e receptor Mas (MasR) nas células da teca (CAVALLO *et al.*, 2017; PAN *et al.*, 2013). Ainda, atuando de forma recíproca, as gonadotrofinas podem aumentar os constituintes do SRAA (CAVALLO *et al.*, 2017; REIS *et al.*, 2011).

Após a ligação da proteína S com o receptor ACE2, forma-se um complexo que será clivado pela protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), assim, o genoma viral poderá ser liberado para o citoplasma, já que a clivagem do complexo ativa a proteína S e permite a fusão da membrana celular com o envelope do vírus (KUMAR *et al.*, 2020) (Figura 4).



**Figura 4:** Representação da TMPRSS2 e da ligação da proteína S ao receptor ACE2. Adaptado de BioRender.com, 2020.

Posterior à adsorção do vírus na célula do hospedeiro, ocorre a transcrição do RNA<sup>+</sup> viral em um RNA fita simples sentido negativo (RNA<sup>-</sup>) que servirá de molde para a produção de cadeias de RNAs de expressão tardia, chamados RNAs subgenômicos (KUMAR *et al.*, 2020). Além disso, o RNA<sup>-</sup> também serve como molde para a formação de RNA<sup>+</sup> que serão usados para criar novas partículas virais (KUMAR *et al.*, 2020). No retículo endoplasmático rugoso, os RNAs subgenômicos são utilizados para produção de proteínas virais, finalizando o processo com a encapsulação dos vírions recém-formados no complexo de Golgi (KUMAR *et al.*, 2020). Por fim, os novos vírions são liberados por exocitose sendo capazes de infectar novas células (KUMAR *et al.*, 2020).

Sabe-se que os órgãos que expressam o receptor ACE2 são potencialmente vulneráveis para o SARS-CoV-2 (CHENG *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020a; XIAO *et al.*, 2020). Após replicação nos órgãos alvo, poderá provocar dano celular em múltiplos tecidos, sepse viral, aumento das respostas inflamatórias sistêmicas, corroborando para a tempestade de citocinas e até morte (CHENG *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020a; XIAO *et al.*, 2020). O vírus também pode atingir a mucosa do trato gastrointestinal provocando ativação exacerbada de células T, o que acarreta em disfunção imunológica (JIN *et al.*, 2020). Além disso, promove desregulação da ACE2, o que leva à disfunção de SRAA e ocasiona a superprodução de angII pela enzima conversora de angiotensina (ACE) (DE WIT *et al.*, 2016; JIN *et al.*, 2020; NIKOLICH-ZUGICH *et al.*, 2020). Isso promove um aumento da permeabilidade vascular pulmonar acompanhada de

edema nos pulmões e agrava a patologia, induzindo ao quadro de síndrome respiratória aguda grave (DE WIT *et al.*, 2016; JIN *et al.*, 2020; NIKOLICH-ZUGICH *et al.*, 2020).

Sabe-se que o tempo do aparecimento dos primeiros sintomas é cerca de cinco dias (LIN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020a). O paciente com SARS, apresenta febre alta ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), calafrios, cefaleia, dores musculares, tosse seca e dispneia (OMS, 2022).

Por fim, por atingir uma diversidade de tecidos, inclusive o tecido gonadal que possui expressão média-alta do receptor da ACE2, e também por provocar respostas inflamatórias complexas, o SARS-CoV-2 possui potencial capacidade de impactar os ciclos reprodutivos femininos, causar alterações menstruais e afetar a saúde reprodutiva da mulher (HENAREJOS-CASTILLO *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020b; PAN *et al.*, 2013; YUKSEL; OZGOR, 2020).

Assim, infecções de um modo geral podem promover infertilidade e, dentre elas, as infecções virais podem causar diversas consequências para o eixo reprodutivo (WIWANITKIT, 2010).

### **2.2.2 Efeitos das infecções virais sobre o eixo reprodutivo e ciclo menstrual**

O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti* (vetor). Esse vírus é causador de microcefalia, encefalites, síndrome de Guillain Barré entre outras complicações neurológicas (CAO-LORMEAU *et al.*, 2016; MARQUES *et al.*, 2019; MLAKAR *et al.*, 2016). Há estudos experimentais demonstrando a capacidade do ZIKV em promover lesão tecidual e inflamação nos testículos, impactando assim, a produção de testosterona, número de espermatozoides e causando morte celular o que, conseqüentemente, pode prejudicar a fertilidade masculina (CHAN *et al.*, 2016; GOVERO *et al.*, 2016). Já em mulheres, é sabido que a infecção materna, tanto por ZIKV, quanto por outras arboviroses, como febre amarela, dengue e chikungunya, é potencialmente capaz de provocar anormalidades fetais (BENTLIN, 2011; LAOPRASOPWATTANA *et al.*, 2016).

Influenza é outra infecção viral aguda do sistema respiratório, de fácil transmissibilidade, classificada nos tipos: A, B e C, sendo os dois primeiros responsáveis por epidemias e pandemias (UYEKI, 2017). A infecção por Influenza pode afetar síntese proteica, alterar características seminais e, conseqüentemente, afetar a integridade do DNA espermático (EVENSON *et al.*, 2000; SERGERIE *et al.*, 2007). Ademais, mulheres grávidas infectadas por Influenza tem maior risco de admissão hospitalar associado a complicações (MERTZ *et al.*, 2019; PRASAD *et al.*, 2019). Há poucos dados na literatura sobre a influência do vírus Influenza em modelos experimentais fêmeas, entretanto, um estudo utilizando perus observou

que houve redução da fertilidade e da produção de ovos após a exposição, intravenosa ou intratraqueal, à duas cepas de vírus aviários de Influenza A e após a inseminação com sêmen contendo o vírus (SAMADIEH; BANKOWSKI, 1970).

A caxumba é outra doença viral causada por um paramixovírus (MuV), conhecida por afetar o sistema reprodutivo (BOCKELMAN *et al.*, 2018). O contato com secreções nasais e saliva de pessoas infectadas ou por superfície contaminada, geralmente, é a forma de transmissão mais comum (BOCKELMAN *et al.*, 2018). Essa infecção pode causar febre, aumento de glândulas salivares, inflamação nos testículos, impacta o tecido mamário em mulheres e provoca inflamação nos ovários (RUBIN *et al.*, 2015). A infecção por MuV na puberdade (entre 7 e 12 anos), demonstrou alta incidência de mulheres inférteis (82,6%) com impacto na função gonadal e possível diminuição da integridade da função ovariana tardia (PRINZ; TAUBERT, 1969).

Outro vírus de importância global é o vírus da imunodeficiência humana (HIV), um retrovírus da subfamília Lentiviridae e causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (SIMON; HO; ABDOOL KARIM, 2006). A infecção por HIV afeta o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e também acarreta em hipogonadismo (KIETSIRIROJE, 2015), além disso, pode causar orquite, alteração na quantidade de células de Leydig, espermatogênese alterada e déficit nas células germinativas masculinas (LIU *et al.*, 2018). Já nas mulheres, disfunções menstruais foram relatadas por pacientes soropositivas para HIV e sem AIDS, onde os dados mostram intervalos de ciclo menstrual maiores que seis semanas e aumento de casos de amenorreia, acima de três meses (CHIRGWIN *et al.*, 1996), quando comparadas a mulheres soronegativas para HIV (CEJTIN *et al.*, 2006).

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus pertencente a uma família de vírus Papillomaviridae, transmitidos sexualmente, e causam lesões benignas e malignas (carcinomas metastáticos) como infecções na pele, mucosas orais, genitais e anais (CHERNOCK *et al.*, 2013; STIER *et al.*, 2015; WOODS *et al.*, 2014; ZACHARIS *et al.*, 2018). Além disso, apesar de haver uma lacuna sobre os efeitos da infecção por HPV sobre a saúde reprodutiva da mulher, alguns trabalhos relatam que, quando infectada durante a gestação, complicações gravídicas podem ocorrer como: alterações na placenta, possíveis partos prematuros e aumento na possibilidade de abortos espontâneos (GOMEZ *et al.*, 2008; HERMONAT *et al.*, 1997).

As hepatites virais também podem ter repercussão sobre o sistema reprodutivo e, de acordo com a literatura, irregularidades menstruais podem ser observadas assim como infertilidade (KURMANOVA; KURMANOVA; LOKSHIN, 2016).

Para as coronavíroses, tanto a SARS quanto a MERS, existem evidências claras que apontam para impactos negativos sobre a saúde reprodutiva humana (WONG *et al.*, 2004; PAYNE *et al.*, 2014; ASSIRI *et al.*, 2016). No estudo de Wong *et al.* (2004), mulheres que tiveram SARS durante a gestação sofreram aborto espontâneo, parto pré-termo e crescimento intrauterino restrito (WONG *et al.*, 2004). Da mesma forma, ocorreram abortos espontâneos e óbito fetal em mulheres gestantes com MERS-CoV (ASSIRI *et al.*, 2016; PAYNE *et al.*, 2014). Ademais, a infecção por SARS-CoV-2 também pode impactar a saúde feminina e gestacional devido à disfunção do SRAA (essencial na regulação de angiogênese e proliferação trofoblástica) além de provocar alterações nas células endoteliais vasculares, aumentar o risco de pré-eclâmpsia e trombose e afetar o ambiente para desenvolvimento adequado do embrião podendo, assim, induzir a partos prematuros e interrupções gravídicas (WASTNEDGE *et al.*, 2021).

Assim, diante do exposto, fica evidente que infecções virais podem impactar a saúde reprodutiva. Além disso, alterações fisiológicas (alostase) provocadas por infecções virais, as quais visam a destruição e o combate ao vírus, podem provocar disfunções em diversos sistemas no organismo, sendo o eixo reprodutor feminino um dos mais afetados (KINSEY-JONES *et al.*, 2009; TAKUMI *et al.*, 2012).

E, como visto anteriormente, o eixo reprodutivo também pode ser afetado diretamente pelo estresse e por alterações da saúde mental e, conseqüentemente, essas situações proporcionam desregulação da menstruação, do ciclo menstrual e possível inibição de ovulação (BROMBERGER *et al.*, 2001; FARAGE *et al.*, 2009; MUNOZ *et al.*, 2012) sendo, estes fatores, observados em mulheres que vivenciaram desastres como terremoto (LIU *et al.*, 2010) ou guerra (HANNOUN *et al.*, 2007).

### **2.3 Efeitos da saúde mental, estresse e pandemia da COVID-19 sobre a saúde reprodutiva**

Um fator determinante no cenário pandêmico atual decorrente do SARS-CoV-2, foi a necessidade de estabelecer a quarentena e isolamento social para reduzir e/ou prevenir a transmissão e as mortes causadas pela doença (ESTERWOOD; SAEED, 2020; KRUMKAMP *et al.*, 2009). Ao mesmo tempo que o isolamento social pode salvar vidas, esta medida pode afetar o bem-estar psicológico e emocional, provocando ansiedade, estresse pós-traumático, raiva, medo, depressão além de causar irregularidades menstruais e reprodutivas e, também, mudanças na resposta imunológica (BROOKS *et al.*, 2020; ESTERWOOD; SAEED, 2020; HAWRYLUCK *et al.*, 2004; NILLNI *et al.*, 2015; TROYER; KOHN; HONG, 2020). O



estresse, bem como a ansiedade, são capazes de influenciar e perturbar a menstruação (BROMBERGER *et al.*, 2001). Isto foi observado em mulheres que vivenciaram desastres como terremoto (LIU *et al.*, 2010) ou guerra (HANNOUN *et al.*, 2007). Apesar de não terem sido feitos estudos acerca do assunto em pandemias anteriores, a quarentena pode acarretar em sintomas de estresse pós-traumático, o qual está relacionado a irregularidades menstruais (NILLNI *et al.*, 2015; BROOKS *et al.*, 2020).

Além disso, alterações no SNC afetam a resposta imunológica e a reprodução, o que faz com que se torne possível que a pandemia da COVID-19 altere tais sistemas e acarrete em complicações (TROYER; KOHN; HONG, 2020). Ademais, o eixo reprodutivo pode ser afetado negativamente por infecções virais, como a causada pelo SARS-CoV-2, sendo mais um fator prejudicial para saúde reprodutiva (WIWANITKIT, 2010).

Fatores estressores também podem elevar a concentração de espécies reativas de oxigênio (EROs), além de promoverem maiores acúmulos dessas espécies, afetando assim, o crescimento folicular e favorecendo a apoptose dos óocitos (PRASAD *et al.*, 2016). Além disso, os estímulos estressores induzem a secreção de glicocorticoides, os quais são capazes de influenciar negativamente a secreção de GnRH e de gonadotrofinas, o que pode interromper a ciclicidade ovariana (OAKLEY *et al.*, 2009).

Yuksel e Ozgor (2020) observaram elevadas anormalidades menstruais devido ao efeito da pandemia da COVID-19 na Turquia, demonstrando, pela primeira vez, a relação entre o surto infeccioso atual e alterações no ciclo menstrual (YUKSEL; OZGOR, 2020). Além disso, comparando com o período pré-pandemia da COVID-19, mulheres apresentaram alterações no ciclo menstrual, piora nos sintomas de TPM, menorragia, redução de libido, aumento na variabilidade do ciclo menstrual e cólicas muito intensas (dismenorreia) (PHELAN; BEHAN; OWENS, 2021).

Tendo em vista a infecção por SARS-CoV-2, é sabido que o ACE2 e a TMPRSS2, responsáveis pela entrada e fusão do vírus causador da COVID-19 na célula, são encontradas em diversas estruturas do corpo humano, inclusive nas tubas uterinas (CARNEIRO GOMES *et al.*, 2021). E, além disso, a expressão do receptor da ACE2, na fase proliferativa do ciclo menstrual é mais evidente nas células epiteliais, enquanto que na fase secretora, ocorre também nas células estromais além das epiteliais (NATEGHI *et al.*, 2021). Assim, o SARS-CoV-2 pode impactar a fertilidade feminina prejudicando a função ovariana e reduzindo a qualidade dos óocitos (LEE; MOK; CHUNG, 2021; LI *et al.*, 2020c).

Considerando outras pandemias que já ocorreram na história mundial, os seus efeitos estão para além da patologia principal causada pelo seu agente etiológico como, por exemplo,

demonstrado no estudo de Almond, em 2006, onde foi observado que a exposição ao vírus H1N1, causador da gripe espanhola, foi capaz de impactar o desenvolvimento do feto, pois os nascidos durante o período pandêmico apresentaram maiores índices de deficiência física quando comparados aos nascidos antes e após a pandemia (ALMOND, 2006). Além disso, aborto espontâneo, mortalidade neonatal e materna e retardo do crescimento do feto foram associados à infecção por SARS-CoV-1 (WONG *et al.*, 2004).

Corroborando com esse achado, há evidências de que a expressão gênica pode ser afetada durante a fase intrauterina, conhecidas como alterações epigenéticas, ou seja, alterações reversíveis no genoma que são influenciadas pelo ambiente ao longo do tempo (via exposição à fome, infecção, estresse e outros) e que não alteram a sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA), mas mudam a expressão gênica (CARPINELLO; DECHERNEY; HILL, 2018). Sabe-se também que o SNC, quando alterado, pode impactar negativamente na resposta imunológica e reprodutiva e, tendo em vista os sintomas causados por uma pandemia como a da COVID-19, por exemplo, questiona-se a potencialidade da mesma em alterar os sistemas e promover complicações (TROYER; KOHN; HONG, 2020).

Portanto, apesar de estudos acerca do tema serem escassos em pandemias anteriores e, considerando que há relação de irregularidades menstruais com estresse pós-traumático, o estabelecimento de quarentena, necessário em momentos pandêmicos, pode intensificar sintomas estressores e, conseqüentemente, afetar o eixo reprodutivo (NILLNI *et al.*, 2015). Levando em consideração que ansiedade, depressão, transtorno de estresse agudo e pós-traumático são comuns em pacientes de UTI e que a infecção por vírus é potencialmente capaz de causar complicações no período de gestação, faz-se necessário estudos dos impactos que essas infecções têm na saúde reprodutiva e psicológica (DENKE *et al.*, 2018).

A infecção por SARS-CoV-2 pode ter vários efeitos negativos e afetar diretamente o sistema reprodutivo feminino (DONOGHUE *et al.*, 2000; FAN *et al.*, 2021). O SARS-CoV-2 pode afetar o endométrio humano através da interação com a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) (THUNDERS; DELAHUNT, 2020) e/ou a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que pode modular a expressão da angiotensina 1-7 (Ang1-7) (BATLLE *et al.*, 2012; VARAGIC *et al.*, 2014). A Ang1-7 também está presente no endométrio durante todo o ciclo menstrual, e alterações na Ang1-7 podem promover alterações nas células epiteliais uterinas e na secreção das células epiteliais glandulares (VAZ-SILVA *et al.*, 2009). Assim, deve-se atentar para o possível impacto do SARS-CoV-2 no ciclo menstrual e na saúde reprodutiva das mulheres (KRUSE, 2020; VAZ-SILVA *et al.*, 2009). A infecção por SARS-CoV-2 pode atingir as células endometriais através da ACE2, causar danos celulares, afetar o endométrio

e, conseqüentemente, alterar o ciclo menstrual (MIHM; GANGOOLY; MUTTUKRISHNA, 2011; REED; CARR, 2000). O fato de o vírus atravessar a barreira hematotesticular ou a barreira hemato-ovária e se há algum efeito na produção de hormônios sexuais ainda são desconhecidos (SIMONI; HOFMANN, 2020). Assim, além dos efeitos psicológicos da pandemia, a infecção por SARS-CoV-2 pode afetar diretamente o sistema reprodutor feminino.

Por fim, considerando as evidências apresentadas e tendo em vista que a pandemia de COVID-19 pode afetar a saúde mental e o eixo reprodutivo, principalmente no sexo feminino, a hipótese desse trabalho é de que a pandemia da COVID-19 pode impactar o ciclo menstrual e a saúde mental de mulheres em idade reprodutiva que vivem a atual pandemia no Brasil.

### **3. RESULTADOS**

O impacto da pandemia da COVID-19 no ciclo menstrual e na saúde mental relatados por mulheres em idade reprodutiva e que estão vivendo a atual pandemia no Brasil foi estudado. Os critérios de inclusão utilizados foram: idade entre 18 e 45 anos, menstruação regular, não utilização de contraceptivo a base hormonal e concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 1). Os resultados encontrados através da análise dos dados obtidos via questionário online (ANEXO 2), utilizando a plataforma Google Forms, foram submetidos a comparação das médias utilizando teste t e avaliação de correlação entre os sintomas com o uso do índice de coincidência. Os dados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média e 5% de significância estatística. Todas as comparações estatísticas e gráficos foram realizados no programa GraphPad Prism 6.0. Em relação a saúde mental e ao ciclo menstrual, tanto as mulheres infectadas e não infectadas relataram novos sintomas psicológicos, aumento do estresse, ansiedade, insônia, aumento do nervosismo e alterações no ciclo menstrual como ciclos mais longos, mudanças no período de menstruação e fluxo menstrual, sintomas da TPM e redução de libido. Alterações na cor e odor da menstruação também foram relatadas, assim como escapes menstruais durante o período pandêmico. Ainda, as mulheres mais jovens e que não foram infectadas apresentaram alto número de novos sintomas relacionados a saúde mental e proporcionalmente, maiores relatos de alterações no ciclo menstrual em comparação com mulheres de 25 a 45 anos.

Assim, os dados do presente trabalho corroboram com os dados apresentados na literatura e sugerem que os fatores relacionados à pandemia de COVID-19, incluindo o isolamento social e incertezas de situações futuras, podem afetar a saúde mental e reprodutiva de mulheres brasileiras em idade reprodutiva, especialmente nas mais jovens.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Corroborando com os resultados obtidos na literatura, os dados do presente trabalho sugerem que a pandemia da COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, pode impactar tanto a saúde mental quanto o sistema reprodutivo de mulheres brasileiras que estão em idade reprodutiva, com ênfase em mulheres mais jovens.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL HAJJAR, S.; MEMISH, Z. A.; MCINTOSH, K. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): A Perpetual Challenge. **Annals of Saudi Medicine**, v. 33, n. 5, p. 427–436, set. 2013.
- ALMOND, D. Is the 1918 Influenza Pandemic Over? Long-Term Effects of In Utero Influenza Exposure in the Post-1940 U.S. Population. **Journal of Political Economy**, v. 114, n. 4, p. 672–712, ago. 2006.
- ASSIRI, A. *et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection During Pregnancy: A Report of 5 Cases From Saudi Arabia: Table 1. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 7, p. 951–953, 1 out. 2016.
- BALASUBRAMANIAN, R. *et al.* Human GnRH Deficiency: A Unique Disease Model to Unravel the Ontogeny of GnRH Neurons. **Neuroendocrinology**, v. 92, n. 2, p. 81–99, 2010.
- BATLLE, D. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2: enhancing the degradation of angiotensin II as a potential therapy for diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 81, n. 6, p. 520–528, mar. 2012.
- BENTLIN, M. Perinatal Transmission of Yellow Fever, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 9, p. 1779–1780, set. 2011.
- BOCKELMAN, C. *et al.* Mumps: An Emergency Medicine-Focused Update. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 54, n. 2, p. 207–214, fev. 2018.
- BOTTO, L. D.; LYNBERG, M. C.; ERICKSON, J. D. Congenital Heart Defects, Maternal Febrile Illness, and Multivitamin Use: A Population-Based Study. **Epidemiology**, v. 12, n. 5, p. 485–490, set. 2001.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Ministério da Saúde do Governo Brasileiro: <https://covid.saude.gov.br/> p. 2022. Acesso em 20 de Janeiro de 2022.
- BROMBERGER, J. T. *et al.* Psychologic Distress and Natural Menopause: A Multiethnic Community Study. **American Journal of Public Health**, v. 91, n. 9, p. 1435–1442, set. 2001.
- BROOKS, S. K. *et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 912–920, mar. 2020.
- CAO-LORMEAU, V.-M. *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **The Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1531–1539, abr. 2016.
- CARNEIRO GOMES, P. R. *et al.* Alterations of the male and female reproductive systems induced by COVID-19. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 133, n. 17–18, p. 966–972, set. 2021.
- CARPINELLO, O.; DECHERNEY, A.; HILL, M. Developmental Origins of Health and Disease: The History of the Barker Hypothesis and Assisted Reproductive Technology. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 36, n. 03/04, p. 177–182, 13 maio 2018.
- CASARINI, L.; CRÉPIEUX, P. Molecular Mechanisms of Action of FSH. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, 14 maio 2019.
- CAVALLO, I. K. *et al.* Angiotensin-(1–7) in human follicular fluid correlates with oocyte maturation. **Human Reproduction**, v. 32, n. 6, p. 1318–1324, jun. 2017.
- CEJTIN, H. E. *et al.* Effects of Human Immunodeficiency Virus on Protracted Amenorrhea and Ovarian Dysfunction. **Obstetrics & Gynecology**, v. 108, n. 6, p. 1423–1431, dez. 2006.
- CHAN, J. F.-W. *et al.* Zika Virus Infection in Dexamethasone-immunosuppressed Mice Demonstrating Disseminated Infection with Multi-organ Involvement Including Orchitis Effectively Treated by Recombinant Type I Interferons. **EBioMedicine**, v. 14, p. 112–122, dez. 2016.
- CHATTU, V. K.; YAYA, S. Emerging infectious diseases and outbreaks: implications for women’s reproductive health and rights in resource-poor settings. **Reproductive Health**, v.

17, n. 1, p. 43, 1 dez. 2020.

CHENG, Y. *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney International**, v. 97, n. 5, p. 829–838, maio 2020.

CHERNOCK, R. D. *et al.* Detection and significance of human papillomavirus, CDKN2A(p16) and CDKN1A(p21) expression in squamous cell carcinoma of the larynx. **Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 26, n. 2, p. 223–31, fev. 2013.

CHIRGWIN, K. D. *et al.* Menstrual Function in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women Without Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 12, n. 5, p. 489–494, ago. 1996.

CHUNG, M. *et al.* CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). **Radiology**, v. 295, n. 1, p. 202–207, abr. 2020.

CLERI, D. J.; RICKETTI, A. J.; VERNALEO, J. R. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 24, n. 1, p. 175–202, mar. 2010.

CONNELLY, D. A. *et al.* Human sperm deoxyribonucleic acid fragmentation by specific types of papillomavirus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 184, n. 6, p. 1068–1070, maio 2001.

DE WIT, E. *et al.* SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523–534, 27 ago. 2016.

DEJUCQ, N.; JÉGOU, B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. **Microbiology and molecular biology reviews : MMBR**, v. 65, n. 2, p. 208–31 ; first and second pages, table of contents, jun. 2001.

DENKE, C. *et al.* Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder. **Journal of International Medical Research**, v. 46, n. 6, p. 2265–2283, 2 jun. 2018.

DONOGHUE, M. *et al.* A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. **Circulation Research**, v. 87, n. 5, set. 2000.

ESTERWOOD, E.; SAEED, S. A. Past Epidemics, Natural Disasters, COVID19, and Mental Health: Learning from History as we Deal with the Present and Prepare for the Future. **Psychiatric Quarterly**, v. 91, n. 4, p. 1121–1133, 16 dez. 2020.

EVENSON, D. P. *et al.* Characteristics of human sperm chromatin structure following an episode of influenza and high fever: a case study. **Journal of andrology**, v. 21, n. 5, p. 739–46, 2000.

FAN, C. *et al.* ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients. **Frontiers in Medicine**, v. 7, 13 jan. 2021.

FARAGE, M. A.; NEILL, S.; MACLEAN, A. B. Physiological Changes Associated with the Menstrual Cycle. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 64, n. 1, p. 58–72, jan. 2009.

FIKSDAL, A. *et al.* Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, v. 102, p. 44–52, abr. 2019.

FINDLAY, J. K. *et al.* Estrogen Signaling in the Regulation of Female Reproductive Functions. In: [s.l: s.n.]. p. 29–35. 2010.

FORESTA, C. *et al.* Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 5, p. 1723–1727, out. 2010.

FUENTES, N.; SILVEYRA, P. Estrogen receptor signaling mechanisms. In: [s.l: s.n.]. p. 135–170. 2019.

GBD 2016 ALCOHOL AND DRUG USE COLLABORATORS. The global burden of

- disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The lancet. Psychiatry**, v. 5, n. 12, p. 987–1012, 2018.
- GOMEZ, L. M. *et al.* Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. **Human reproduction (Oxford, England)**, v. 23, n. 3, p. 709–15, mar. 2008.
- GOVERO, J. *et al.* Zika virus infection damages the testes in mice. **Nature**, v. 540, n. 7633, p. 438–442, 15 dez. 2016.
- GUAN, G. W. *et al.* [Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia]. **Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology**, v. 28, n. 2, p. 100–106, 20 fev. 2020.
- HANNOUN, A. B. *et al.* Effect of War on the Menstrual Cycle. **Obstetrics & Gynecology**, v. 109, n. 4, p. 929–932, abr. 2007.
- HAWRYLUCK, L. *et al.* SARS Control and Psychological Effects of Quarantine, Toronto, Canada. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 7, p. 1206–1212, jul. 2004.
- HENAREJOS-CASTILLO, I. *et al.* SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. **Fertility and Sterility**, v. 114, n. 2, p. 223–232, ago. 2020.
- HERMAN, J. P. *et al.* Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. In: *Comprehensive Physiology*. [s.l.] Wiley, 2016. p. 603–621.
- HERMONAT, P. L. *et al.* Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. **Virus genes**, v. 14, n. 1, p. 13–7, 1997.
- HU, D. *et al.* Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 1 dez. 2018.
- HUREMOVIĆ, D. Brief History of Pandemics (Pandemics Throughout History). In: **Psychiatry of Pandemics**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 7–35.
- IGNACIO, D. L.; FRANKENFELD, T. G.; FORTUNATO, R. S.; VAISMAN, M. *et al.* [Body mass regulation by estrogen and physical activity]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 53, n. 3, p. 310–317, Apr 2009.
- JAMSHAD, H. *et al.* Diagnostic and Treatment Strategies for COVID-19. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 6, p. 222, 3 ago. 2020.
- JANG, H. *et al.* Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 106, n. 33, p. 14063–14068, 18 ago. 2009.
- JIN, Y. *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 372, 27 mar. 2020b.
- JIN, Y.-H. *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 4, 6 dez. 2020a.
- JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE. Coronavirus Resource Center. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University: <https://coronavirus.jhu.edu/> p. 2022. Acesso em 01 de Fevereiro de 2022.
- KELLY, H. The classical definition of a pandemic is not elusive. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 89, n. 7, p. 540–541, 1 jul. 2011.
- KIETSIRIROJE, N. Human Immunodeficiency Virus Infection and Male Hypogonadism: A Review. **Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet**, v. 98, n. 10, p. 1045–55, out. 2015.
- KINSEY-JONES, J. S. *et al.* Down-Regulation of Hypothalamic Kisspeptin and its Receptor, Kiss1r , mRNA Expression is Associated with Stress-Induced Suppression of Luteinising

- Hormone Secretion in the Female Rat. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 21, n. 1, p. 20–29, jan. 2009.
- KOCZULA, K. M.; GALLOTTA, A. Lateral flow assays. **Essays in Biochemistry**, v. 60, n. 1, p. 111–120, 30 jun. 2016.
- KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. Berne and Levy Physiology. 6a Edição ed. [s.l: s.n.]. 2008.
- KRUMKAMP, R. *et al.* Impact of public health interventions in controlling the spread of SARS: Modelling of intervention scenarios. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 212, n. 1, p. 67–75, jan. 2009.
- KRUSE, R. L. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. **F1000Research**, v. 9, p. 72, 2020.
- KUMAR, S. *et al.* Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In: [s.l: s.n.]. p. 23–31. 2020.
- KURMANOVA, A. M.; KURMANOVA, G. M.; LOKSHIN, V. N. Reproductive dysfunctions in viral hepatitis. **Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 32, n. sup2, p. 37–40, out. 2016.
- KUSHNIR, V. A.; LEWIS, W. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. **Fertility and sterility**, v. 96, n. 3, p. 546–53, set. 2011.
- LAI, Y. M. *et al.* The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. **Fertility and Sterility**, v. 67, n. 6, p. 1152–1155, jun. 1997.
- LAKE, M. A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. **Clinical Medicine**, v. 20, n. 2, p. 124–127, mar. 2020.
- LAOPRASOPWATTANA, K. *et al.* Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence and maternal–fetal transmission, southern Thailand, 2009–2010. **Epidemiology and Infection**, v. 144, n. 2, p. 381–388, 26 jan. 2016.
- LEE, W.; MOK, A.; CHUNG, J. P. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. **Hong Kong Medical Journal**, 15 abr. 2021.
- LI, F. Evidence for a Common Evolutionary Origin of Coronavirus Spike Protein Receptor-Binding Subunits. **Journal of Virology**, v. 86, n. 5, p. 2856–2858, 1 mar. 2012.
- LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 424–432, 7 abr. 2020a.
- LI, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 26 mar. 2020b.
- LI, R. *et al.* Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 41, n. 1, p. 89–95, jul. 2020c.
- LI, Z. *et al.* Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 9, p. 1518–1524, 13 set. 2020d.
- LIMONTA, P. *et al.* GnRH in the Human Female Reproductive Axis. In: [s.l: s.n.]. p. 27–66. 2018.
- LIN, L. *et al.* Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 727–732, dez. 2020.
- LITTAUER, E. Q.; SKOUNTZOU, I. Hormonal Regulation of Physiology, Innate Immunity and Antibody Response to H1N1 Influenza Virus Infection During Pregnancy. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 29 out. 2018.
- LIU, W. *et al.* Viral threat to male fertility. **Andrologia**, v. 50, n. 11, p. e13140, dez. 2018.



- LIU, X. *et al.* A study of the relationship between mental health and menstrual abnormalities in female middle school students from postearthquake Wenchuan. **Bioscience trends**, v. 4, n. 1, p. 4–8, fev. 2010.
- LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, fev. 2020.
- LUTEIJN, J. M.; BROWN, M. J.; DOLK, H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction**, v. 29, n. 4, p. 809–823, 1 abr. 2014.
- LUYT, C.-E. *et al.* Long-term Outcomes of Pandemic 2009 Influenza A(H1N1)-Associated Severe ARDS. **Chest**, v. 142, n. 3, p. 583–592, set. 2012.
- MARQUES, V. DE M. *et al.* Neurological Complications of Congenital Zika Virus Infection. **Pediatric Neurology**, v. 91, p. 3–10, fev. 2019.
- MATTIOLI, A. V. *et al.* Quarantine during COVID-19 outbreak: Changes in diet and physical activity increase the risk of cardiovascular disease. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 30, n. 9, p. 1409–1417, ago. 2020.
- MAZZA, M. G. *et al.* Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 94, p. 138–147, maio 2021.
- MCCARTNEY, C. R.; MARSHALL, J. C. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 8a Edição ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2018.
- MERTZ, D. *et al.* Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 683, 2 dez. 2019.
- MESSINIS, I. E.; MESSINI, C. I.; DAFOPOULOS, K. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 28, n. 6, p. 714–722, jun. 2014.
- MIHM, M.; GANGOOLY, S.; MUTTUKRISHNA, S. The normal menstrual cycle in women. **Animal Reproduction Science**, v. 124, n. 3–4, p. 229–236, abr. 2011.
- MLAKAR, J. *et al.* Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 951–958, 10 mar. 2016.
- MORETTI, M. E. *et al.* Maternal Hyperthermia and the Risk for Neural Tube Defects in Offspring. **Epidemiology**, v. 16, n. 2, p. 216–219, mar. 2005.
- MUNOZ, E. *et al.* The Role of LH in Ovarian Stimulation. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 13, n. 3, p. 409–416, 1 mar. 2012.
- NATEGHI, R. *et al.* Female Reproductive Health in SARS-CoV-2 Pandemic Era. **International journal of fertility & sterility**, v. 15, n. 4, p. 241–245, out. 2021.
- NAVARRO, V. M.; TENA-SEMPERE, M. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility. **Nat Rev Endocrinol**, 8, n. 1, p. 40–53, Sep 2011.
- NIKOLICH-ZUGICH, J. *et al.* SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. **GeroScience**, v. 42, n. 2, p. 505–514, 10 abr. 2020.
- NILLNI, Y. *et al.* Mental health, psychotropic medication use, and menstrual cycle characteristics. **Clinical Epidemiology**, v. Volume 10, p. 1073–1082, ago. 2018.
- NILLNI, Y. I. *et al.* Menstrual Cycle Effects on Psychological Symptoms in Women With PTSD. **Journal of Traumatic Stress**, v. 28, n. 1, p. 1–7, fev. 2015.
- NWABUOBI, C. *et al.* hCG: Biological functions and clinical applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 10, p. 1–15, 2017.
- OAKLEY, A. E. *et al.* Cortisol Reduces Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Frequency in Follicular Phase Ewes: Influence of Ovarian Steroids. **Endocrinology**, v. 150, n. 1, p. 341–349, 1 jan. 2009.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Severe Acute Respiratory Syndrome

- (SARS). Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_2), Acesso em 05 de Março de 2022.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). What is a Pandemic? Disponível em: [https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently\\_asked\\_questions/pandemic/en](https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en). Acesso em 19 de Setembro de 2021.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em 01 de Fevereiro de 2022.
- OSTER, M. E. *et al.* Associations Between Maternal Fever and Influenza and Congenital Heart Defects. **The Journal of Pediatrics**, v. 158, n. 6, p. 990–995, jun. 2011.
- OXFORD, J. S.; OXFORD, J. R. Clinical, scientific and ethnographic studies of influenza in quarantine. **Expert Review of Vaccines**, v. 11, n. 8, p. 929–937, 9 ago. 2012.
- PAN, P.-P. *et al.* Angiotensin-Converting Enzymes Play a Dominant Role in Fertility. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 10, p. 21071–21086, 21 out. 2013.
- PAYNE, D. C. *et al.* Stillbirth During Infection With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. **Journal of Infectious Diseases**, v. 209, n. 12, p. 1870–1872, 15 jun. 2014.
- PHELAN, N.; BEHAN, L. A.; OWENS, L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 22 mar. 2021.
- PITLIK, S. D. COVID-19 Compared to Other Pandemic Diseases. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v. 11, n. 3, p. e0027, 31 jul. 2020.
- PLANT, T. M. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. **J Endocrinol**, 226, n. 2, p. T41-54, Aug 2015.
- PRASAD, N. *et al.* Influenza-Associated Outcomes Among Pregnant, Postpartum, and Nonpregnant Women of Reproductive Age. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 219, n. 12, p. 1893–1903, 24 maio 2019.
- PRASAD, S. *et al.* Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. **Journal of Biomedical Science**, v. 23, n. 1, p. 36, 29 dez. 2016.
- PRINZ, W.; TAUBERT, H.-D. Mumps in Pubescent Females and its Effect on Later Reproductive Function. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 167, n. 1, p. 23–27, 1969.
- RAONY, Í. *et al.* Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 27 maio 2020.
- REED, B. G.; CARR, B. R. **The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation**. [s.l: s.n.]. 2000.
- REIS, F. M. *et al.* Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 1, p. 176–181, jan. 2011.
- REPERANT, L. A.; OSTERHAUS, A. D. M. E. AIDS, Avian flu, SARS, MERS, Ebola, Zika... what next? **Vaccine**, v. 35, n. 35, p. 4470–4474, ago. 2017.
- RICHARDS, J. S.; PANGAS, S. A. The ovary: basic biology and clinical implications. **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 4, p. 963–972, 1 abr. 2010.
- RIMON-DAHARI, N. *et al.* Ovarian Folliculogenesis. In: [s.l: s.n.]. p. 167–190. 2016.
- ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, v. 109, p. 102433, 2020.
- RUBIN, S. *et al.* Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. **The Journal of Pathology**, v. 235, n. 2, p. 242–252, jan. 2015.
- SAFARINEJAD, M. R.; KOLAH, A. A.; IRAVANI, S. Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C. **BJU International**, v. 105, n. 1, p. 79–86, jan. 2010.

- SAMADIEH, B.; BANKOWSKI, R. A. Effect of Avian Influenza-A Viruses upon Egg Production and Fertility of Turkeys. **Avian Diseases**, v. 14, n. 4, p. 715, nov. 1970.
- SALARI, N. *et al.* Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. **Globalization and Health**, v. 16, n. 1, p. 57, 6 dez. 2020.
- SERGERIE, M. *et al.* High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. **Fertility and Sterility**, v. 88, n. 4, p. 970.e1-970.e7, out. 2007.
- SIMONI, M.; HOFMANN, M. The COVID-19 pandemics: Shall we expect andrological consequences? A call for contributions to ANDROLOGY. **Andrology**, v. 8, n. 3, p. 528–529, 24 maio 2020.
- SHI, K. Rationality of 17 cities? public perception of SARS and predictive model of psychological behavior. **Chinese Science Bulletin**, v. 48, n. 13, p. 1297, 2003.
- SIM, K. The psychological impact of SARS: a matter of heart and mind. **Canadian Medical Association Journal**, v. 170, n. 5, p. 811–812, 2 mar. 2004.
- SIMON, V.; HO, D. D.; ABDOOL KARIM, Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. **The Lancet**, v. 368, n. 9534, p. 489–504, ago. 2006.
- STANLEY, K. E. *et al.* Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. **Fertility and Sterility**, v. 114, n. 1, p. 33–43, jul. 2020.
- STEPHENS, C. B.; SPACKMAN, E.; PANTIN-JACKWOOD, M. J. Effects of an H7 Highly Pathogenic and Related Low Pathogenic Avian Influenza Virus on Chicken Egg Production, Viability, and Virus Contamination of Egg Contents and Surfaces. **Avian diseases**, v. 64, n. 2, p. 143–148, 2020.
- STIER, E. A. *et al.* Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 213, n. 3, p. 278–309, set. 2015.
- STRAUSS J. F.; BARBIERI R. L.; GARGIULO A. R. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Eighth Edition. 2018.
- TAKUMI, K. *et al.* The effects of gonadal steroid manipulation on the expression of Kiss1 mRNA in rat arcuate nucleus during postnatal development. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 62, n. 6, p. 453–460, 1 nov. 2012.
- TARABORRELLI, S. Physiology, production and action of progesterone. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 94, p. 8–16, nov. 2015.
- TERASAWA, E.; FERNANDEZ, D. L. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. **Endocr Rev**, 22, n. 1, p. 111-151, Feb 2001.
- THUNDERS, M.; DELAHUNT, B. Gene of the month: TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2). **Journal of clinical pathology**, v. 73, n. 12, p. 773–776, dez. 2020.
- TOUFEXIS, D. *et al.* Stress and the Reproductive Axis. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 26, n. 9, p. 573–586, set. 2014.
- TROYER, E. A.; KOHN, J. N.; HONG, S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 34–39, jul. 2020.
- UYEKI, T. M. Influenza. **Annals of Internal Medicine**, v. 167, n. 5, p. ITC33, 5 set. 2017.
- VALSAMAKIS, G.; CHROUSOS, G.; MASTORAKOS, G. Stress, female reproduction and pregnancy. **Psychoneuroendocrinology**, v. 100, p. 48–57, fev. 2019.
- VARAGIC, J. *et al.* ACE2: Angiotensin II/Angiotensin-(1–7) Balance in Cardiac and Renal Injury. **Current Hypertension Reports**, v. 16, n. 3, p. 420, 9 mar. 2014.
- VAZ-SILVA, J. *et al.* The Vasoactive Peptide Angiotensin-(1–7), Its Receptor Mas and the Angiotensin-converting Enzyme Type 2 are Expressed in the Human Endometrium.

- Reproductive Sciences**, v. 16, n. 3, p. 247–256, mar. 2009.
- VIJAYANAND, P.; WILKINS, E.; WOODHEAD, M. Severe acute respiratory syndrome (SARS): a review. **Clinical Medicine**, v. 4, n. 2, p. 152–160, 1 mar. 2004.
- VIRUSES, C. S. G. OF THE I. C. ON T. OF. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2 abr. 2020.
- WAN, Y. *et al.* Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. **Journal of Virology**, v. 94, n. 7, 17 mar. 2020.
- WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061, 17 mar. 2020a.
- WANG, X. *et al.* Rapid and sensitive detection of COVID-19 using CRISPR/Cas12a-based detection with naked eye readout, CRISPR/Cas12a-NER. **Science Bulletin**, v. 65, n. 17, p. 1436–1439, set. 2020b.
- WASTNEDGE, E. A. N. *et al.* Pregnancy and COVID-19. **Physiological Reviews**, v. 101, n. 1, p. 303–318, 1 jan. 2021.
- WEISS, S. R.; LEIBOWITZ, J. L. Coronavirus Pathogenesis. In: [s.l: s.n.]. p. 85–164. 2011.
- WIWANITKIT, V. Influenza, swine flu, sperm quality and infertility: A story. **Journal of Human Reproductive Sciences**, v. 3, n. 2, p. 116, 2010.
- WONG, S. F. *et al.* Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 191, n. 1, p. 292–297, jul. 2004.
- WOODS, R. S. *et al.* Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. **World Journal of Clinical Cases**, v. 2, n. 6, p. 172, 2014.
- WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 265–269, 12 mar. 2020.
- WU, H. *et al.* Mouse Testicular Cell Type-Specific Antiviral Response against Mumps Virus Replication. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 117, 2017.
- XIAO, F. *et al.* Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. **Gastroenterology**, v. 158, n. 6, p. 1831- 1833.e3, maio 2020.
- XU, X. *et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 3, p. 457–460, 21 mar. 2020a.
- XU, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. 420–422, abr. 2020b.
- YUKSEL, B.; OZGOR, F. Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 150, n. 1, p. 98–102, 23 jul. 2020.
- ZACHARIS, K. *et al.* Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. **Medicina**, v. 54, n. 4, p. 50, 27 jul. 2018.
- ZHOU, G.; ZHAO, Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 10, p. 1718–1723, 2020.
- ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020.
- ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.
- ZOU, X. *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers of Medicine**, v. 14, n. 2, p. 185–192, 12 abr. 2020.

## ANEXOS

### Anexo 1:



UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS-COEP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Prezada, você que está na faixa etária de 18 a 45 anos e que menstrua regularmente, está sendo convidada a participar de uma pesquisa nacional de forma totalmente voluntária, que irá abordar questões relacionadas ao seu ciclo menstrual durante o período de pandemia da COVID-19, promovida por pesquisadores pertencentes à Universidade Federal de Lavras (UFLA). Antes de concordar, é importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Será garantida, durante todas as fases da pesquisa: sigilo, privacidade, e acesso aos resultados.

#### **I - Título do trabalho experimental: Influência da pandemia por COVID-19 sobre o ciclo menstrual feminino.**

**Pesquisador responsável:** Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges

**Cargo/Função:** Professor Adjunto.

**Pesquisador(es) participante(s):** Jéssica Petrine Castro Pereira; Larissa Sampaio Jacques; Tayná Márcia da Cruz Santos; Weuller Aisler Moreira Teixeira; Fernanda Aparecida Castro Pereira.

**Instituição/Departamento:** Universidade Federal de Lavras/Departamento de Ciências da Saúde.

**Telefone para contato:** (35) 3829-1742

**Local da coleta de dados:** Google Forms (Formulários Google).

#### **II – OBJETIVOS**

Realizar uma coleta de dados através de um método simples e rápido, via Google Forms, com a finalidade de obter informações relacionadas ao ciclo menstrual de mulheres com idade entre 18 a 45 anos, durante o período de pandemia da COVID-19.

#### **III – JUSTIFICATIVA**

Diferentes tipos de episódios de estresse tem influenciado o ciclo menstrual feminino, podendo causar diversas alterações menstruais. A pandemia da COVID-19, bem como a infecção pelo Coronavírus podem ser estressores para o organismo feminino, promovendo alteração do eixo reprodutivo, assim, é importante verificar se a atual pandemia pode influenciar no ciclo menstrual e entender melhor sobre essas alterações.

#### **IV - PROCEDIMENTOS DO EXPERIMENTO**

**AMOSTRA** - Participarão desta pesquisa mulheres com idade entre 18 a 45 anos e que menstruam regularmente.

A pesquisa será conduzida via Google Forms e será compartilhada via redes sociais, com intuito de coletar as respostas do questionário. Esses dados serão utilizados para analisar as alterações relacionadas ao ciclo menstrual de mulheres durante o período de pandemia da COVID-19.

**V - RISCOS ESPERADOS**

Não existem riscos físicos, uma vez que a aplicação do questionário será realizada de forma online. Risco de constrangimento: será minimizado devido ao anonimato da pesquisa. O participante poderá interromper a pesquisa a qualquer momento, além de ser garantido o direito de desistir de sua participação da mesma.

**VI – BENEFÍCIOS**

Os dados coletados, por meio do questionário, poderão gerar informações pertinentes relacionadas aos fatores estressores durante o período de pandemia da COVID-19 e alterações do ciclo menstrual, com intuito de entender melhor estas alterações e buscar alternativas para reduzir os efeitos da pandemia sobre o eixo reprodutivo feminino.

**VII – CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA**

Como não há previsão de riscos significativos, a pesquisa possivelmente será encerrada ao final da aplicação do questionário.

**VIII - CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO**

Após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

**ATENÇÃO!** Por sua participação, você: não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira; terá o direito de desistir a qualquer momento, retirando o consentimento sem nenhuma penalidade e sem perder quaisquer benefícios. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFLA. Endereço – Campus Universitário da UFLA, Pró-Reitoria de Pesquisa, COEP, caixa postal 3037. Telefone: 3829-5182.

**Anexo 2:****QUESTIONÁRIO****\*Resposta obrigatória****- Geral****1) Em relação ao TCLE\***

- Concordo e quero participar
- Não concordo e não quero participar

**2) Faixa etária \***

- 18 a 24 anos
- 25 a 35 anos
- 36 a 45 anos

**3) Cidade/Estado. \***

- Sua resposta:

**4) Utiliza algum método contraceptivo?\***

- Nenhum
- Anticoncepcional oral
- DIU de Cobre
- DIU Hormonal
- Implante hormonal
- Adesivo anticoncepcional
- Anel vaginal
- Camisinha
- Outro:

**5) Normalmente, em média, antes da pandemia da COVID-19, qual era a duração (em dias) do seu ciclo menstrual?\***

- Sua resposta:

**6) Você foi diagnosticada com COVID-19?\***

- Sim
- Não

**- Se não houve o diagnóstico com COVID-19****1) Apresentou sintomas semelhantes aos da COVID-19?\***

- Sim

Não

**2) Quais foram os sintomas apresentados?\***

Febre

Tosse seca

Dor de cabeça

Dor de garganta

Diarreia

Conjuntivite

Perda de paladar ou olfato

Erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés

Dificuldade para respirar

Nenhum sintoma

Outro:

**3) Durante o período de pandemia da COVID-19, você observou alterações no seu ciclo menstrual?\***

Sim

Não

**4) Observou alteração na duração (em dias) do ciclo menstrual?\***

Nenhuma alteração

Diminuiu de 1 a 2 dias

Diminuiu de 3 a 5 dias

Diminuiu mais de 5 dias

Aumentou de 1 a 2 dias

Aumentou de 3 a 5 dias

Aumentou mais de 5 dias

Outro:

**5) Observou alteração no número de dias que ficou menstruada?\***

Nenhuma alteração

Diminuiu de 1 a 2 dias

Diminuiu de 3 a 5 dias

Aumentou de 1 a 2 dias

Aumentou de 3 a 5 dias

Outro:

**6) Observou alterações no fluxo menstrual?\***



- Nenhuma alteração
- Pouca diminuição do fluxo menstrual
- Muita diminuição do fluxo menstrual
- Pouco aumento do fluxo menstrual
- Muito aumento do fluxo menstrual
- Outro:

**7) Observou alteração na coloração menstrual?\***

- Nenhuma alteração
- Preto
- Marrom
- Vermelho-escuro
- Vermelho-vivo
- Rosa
- Cinza
- Outro:

**8) Observou alteração no odor menstrual?\***

- Nenhuma alteração
- Odor fraco
- Odor forte
- Outro:

**9) Apresentou escapes (fluxo menstrual fora do período menstrual) durante o período de pandemia da COVID-19?\***

- Sim
- Não

**10) Apresentou alterações dos sintomas de tensão pré-menstrual (TPM) durante a pandemia da COVID-19?\***

- Sim
- Não

**11) Quais tipos de alterações ou sintomas durante a TPM foram mais prevalentes neste período de pandemia?\***

- Sua resposta:

**12) Houve algum novo sintoma durante a TPM que não era percebido antes do período de pandemia da COVID-19? \***

- Sua resposta:

**13) Observou alteração de libido (desejo sexual) durante o período de pandemia da COVID-19?\***

- Nenhuma alteração
- Aumento de libido
- Diminuição de libido
- Outro:

**14) Durante o período de pandemia causada pelo Coronavírus, observou algum tipo de alteração?\***

- Estresse aumentado
- Ansiedade
- Nervosismo
- Insônia
- Crise depressiva
- Alteração de apetite
- Humor
- Outro:

**- Se houve o diagnóstico com COVID-19**

**1) Confirmação da COVID-19 foi por meio de qual método?\***

- Teste rápido
- Sorologia laboratorial
- RT-PCR

**2) Apresentou sintomas da COVID-19?\***

- Sim
- Não

**3) Quais foram os sintomas apresentados da COVID-19?\***

- Febre
- Tosse seca
- Dor de cabeça
- Dor de garganta
- Diarreia
- Conjuntivite
- Perda de paladar ou olfato
- Erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés

- Dificuldade para respirar
- Nenhum sintoma
- Outro:

**4) Observou alterações no seu ciclo menstrual ? Se sim, foi observado durante a fase de infecção, pós-infecção pelo Coronavírus ou nas duas fases ?\***

- Sua resposta:

**5) Observou alteração na duração (em dias) do ciclo menstrual?\***

- Nenhuma alteração
- Diminuiu de 1 a 2 dias
- Diminuiu de 3 a 5 dias
- Diminuiu mais de 5 dias
- Aumentou de 1 a 2 dias
- Aumentou de 3 a 5 dias
- Aumentou mais de 5 dias
- Outro:

**6) Observou alteração no número de dias que ficou menstruada?\***

- Nenhuma alteração
- Diminuiu de 1 a 2 dias
- Diminuiu de 3 a 5 dias
- Aumentou de 1 a 2 dias
- Aumentou de 3 a 5 dias
- Outro:

**7) Observou alterações no fluxo menstrual?\***

- Nenhuma alteração
- Pouca diminuição do fluxo menstrual
- Muita diminuição do fluxo menstrual
- Pouco aumento do fluxo menstrual
- Muito aumento do fluxo menstrual
- Outro:

**8) Observou alteração na coloração menstrual?\***

- Nenhuma alteração
- Preto
- Marrom
- Vermelho-escuro

- Vermelho-vivo
- Rosa
- Cinza
- Outro:

**9) Observou alteração no odor menstrual?\***

- Nenhuma alteração
- Odor fraco
- Odor forte
- Outro:

**10) Apresentou escapes (fluxo menstrual fora do período menstrual) durante a infecção ou pós-infecção por Coronavírus?\***

- Sim
- Não

**11) Apresentou alterações dos sintomas de tensão pré-menstrual (TPM) durante a fase de infecção ou pós-infecção por Coronavírus?\***

- Sim
- Não

**12) Quais tipos de alterações ou sintomas durante a TPM foram mais prevalentes?\***

- Sua resposta:

**13) Houve algum novo sintoma durante a TPM que não era percebido antes do diagnóstico da COVID-19?\***

- Sua resposta:

**14) Observou alteração de libido (desejo sexual) após a infecção por Coronavírus?\***

- Nenhuma alteração
- Aumento de libido
- Diminuição de libido
- Outro:

**15) Durante o período de infecção ou pós-infecção por Coronavírus observou algum tipo de alteração?\***

- Estresse aumentado
- Ansiedade
- Nervosismo
- Insônia
- Crise depressiva

- Alteração de apetite
- Humor
- Outro:

## ARTIGO

**The menstrual cycle and mental health of Brazilian women in early reproductive life are most affected by the COVID-19 pandemic.**

Jéssica Petrine Castro Pereira<sup>1</sup>; Larissa Sampaio Jacques<sup>2</sup>; Tayná Márcia da Cruz Santos<sup>2</sup>;  
Fernanda Aparecida Castro Pereira<sup>3</sup>; Bruno Del Bianco Borges<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciência dos Alimentos, Escola de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Lavras - UFLA; Campus Universitário, CP: 3037, Lavras 37200-000, Brazil

<sup>2</sup>Departamento de Medicina, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras - UFLA; Campus Universitário, CP: 3037, Lavras 37200-000, Brazil

<sup>3</sup>Departamento de Biologia, Instituto de Ciências Naturais, Universidade Federal de Lavras - UFLA; Campus Universitário, CP: 3037, Lavras 37200-000, Brazil

**\*Corresponding author:**

Bruno Del Bianco Borges  
Departamento de Medicina  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Lavras  
Caixa Postal 3037 Lavras - MG - Brasil  
CEP 37200-900  
Tel: +55 35 3829 1742  
Email: bruno.borges@ufla.br

**Abstract**

The reproductive system can be affected by stress, infections, psychological and social well-being. The current coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has already caused millions of deaths and Brazil is one of the most affected. Pandemic situation promotes increase stress, fear, and anxiety, and these factors may affect the mental health and reproductive axis, mainly in females. Therefore, the aim was to determine the impact of the COVID-19 pandemic on the menstrual cycle and psychological states reported by women of reproductive age and are living through the current pandemic in Brazil. Data were collected through an online questionnaire using the Google Forms platform. Regarding mental health, 83.87% of women who were infected with SARS-CoV-2 and 98.47% of women who were not infected reported new psychological symptoms, increased stress, anxiety, insomnia, and increased nervousness. On the menstrual cycle, 75% of the women who were infected reported changes in their menstrual cycle, while 76.94% of the uninfected women reported these changes. Most women reported longer menstrual cycles, changes in their menstrual period and menstrual flow, changes in PMS symptoms, and reduced libido. Approximately 25% of the women reported changes in the color and/or odor of menstrual blood and had spotting during the pandemic. In uninfected women, the high numbers of reported stressful symptoms demonstrated a higher proportion of menstrual cycle alterations, and younger women are more affected. Thus, factors related to the COVID-19 pandemic, including social isolation, may affect the mental and reproductive health of Brazilian women of reproductive age, especially younger ones.

**Keywords:** SARS-CoV-2; menstruation; stress; anxiety; reproduction; libido.

## Introduction

Reproductive health is important for the maintenance of the species, and the reproductive system has a complex organization involving several tissues, hormonal secretion and signaling neural pathways [1,2]. This organization can be affected by stress, infections with different etiologies and psychological and social well-being that can cause dysregulation of menstruation and the menstrual cycle with possible ovulation inhibition affecting reproduction [3,4]. Viral infections can have negative effects on the reproductive axis and may promote infertility [5]. Reduced fertility and changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis have been observed in infections caused by the avian influenza virus [6], human immunodeficiency virus (HIV) [7] and viral hepatitis [8] in humans, resulting in prolonged menstrual cycles and possible prolonged amenorrhea [9,10].

Another factor that can significantly affect the female reproductive axis is the stress caused by a pandemic [11,12]. In the 20<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> centuries, there have been records of several pandemics and epidemics, such as the Spanish flu (influenza H1N1, 1918-1919), swine flu (influenza H1N1, 2009-2010), Ebola (Ebola virus, 2014-2016), and the current coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic [13]. These factors have also been observed in women who experienced disasters such as earthquakes [14] and wars [15].

Caused by coronavirus, the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV, 2002-2003) [16] and Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV, 2012) had impact on the female reproductive system [17]. These are infectious disease, and a pandemic was effectively prevented with the establishment of quarantine and social isolation of those afflicted [18]. However, this restriction brought psychological and emotional complications [19], and during SARS outbreaks, posttraumatic stress disorder and depression occurred in Canadian population [20]. During the last Ebola outbreak, there was an increase stress, fear and anxiety in the population [21].

The current COVID-19 pandemic, caused by novel coronavirus named SARS-CoV-2 [22], has already caused more than 4.3 million deaths worldwide and one of the most affected countries is Brazil [23]. To reduce the number of infections and deaths caused by COVID-19, one of the most effective methods is the establishment of quarantine [21]. However, this practice can commonly lead to symptoms of posttraumatic stress, confusion and anger, as observed in previous pandemics [19]. Studies have shown that the COVID-19 pandemic can promote changes in the central nervous system that directly affect the immune response and reproduction [24].



Cells from gonadal tissues are susceptible to damage by SARS-CoV-2 [1,25–27] due to its medium-high expression of the ACE2 receptor [28]. The interaction between SARS-CoV-2 proteins and these enzymes can negatively affect the female reproductive system [1]. Yuksel and Ozgor (2020) observed menstrual abnormalities due to the COVID-19 pandemic in Turkey, demonstrating a relationship between the infectious outbreak and changes in the menstrual cycle [29]. In addition, few studies have focused on the effect of the virus or the COVID-19 pandemic on reproductive health and damage to reproductive tissues [30].

Exposure to stressors, whether due to a viral infection or fear of the consequences of a pandemic, can increase the psychological distress of the population and lead to nervousness or irrational fear [31,32]. There is no information about the influence of previous pandemics on reproduction; however, quarantine can lead to severe symptoms that are directly related to menstrual irregularities [33]. Thus, the objective of this study was to determine the impact of the COVID-19 pandemic on the menstrual cycle and psychological state of Brazilian women aged 18 to 45 years who menstruate regularly and are living through the current pandemic in Brazil.

## **Methods**

### **Study design**

A cross-sectional survey was conducted using an online questionnaire using the Google Forms platform (Alphabet, Mountain View, CA, USA) and was designed to collect anonymous data reported by women living in Brazil. The questions were applied from September to November 2020, a period related to high rates of SARS-CoV-2 infection in Brazil during the COVID-19 pandemic. The study is in accordance with CNS Resolution no. 510 of April 7, 2016, of the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Lavras. The Brazilian National Health Council's Resolution no. 510/2016 states the specific ethical procedures for social science and humanities (SSH) research.

### **Participants**

The inclusion criteria were women aged 18 to 45 years, who menstruated regularly, and who signed informed consent forms (ICFs). ICFs is a term that clarifies to the participant the context of the research and the agreement to participate in it. Individuals who declined participation did not receive access to the survey questions. For the analysis of factors related to the menstrual cycle, the criterion of not using a hormonal-based contraceptive method was added to avoid the effects of exogenous hormones on the cycle. Snowball sampling

techniques were used, focusing on the general recruitment of participants [27]. Invitations to participate in the study were sent by e-mail and via social networks such as WhatsApp®, Facebook®, and Instagram®. The study included 948 women of reproductive age from five regions of Brazil (North, Northeast, Midwest, Southeast and South), of whom 31 had confirmed diagnoses of SARS-CoV-2 infection during the pandemic. All participants were included in the analysis of reports regarding mental health during the COVID-19 pandemic. After the exclusion of women who used hormone-based contraception, the reports of 588 women were included in the analysis of the effect of the pandemic on the menstrual cycle; of these, 20 had received a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2.

### **Research development**

The questionnaire collected data on location (“City/State”) and contraceptive method used (“None”, “Oral contraceptive”, “Copper IUD”, “Hormonal IUD”, “Hormonal implant”, “Adhesive patch”, “Vaginal ring”, “Condom” or “other”) and asked the questions “Normally, before the COVID-19 pandemic, how long (days) did your menstrual cycle last on average?” and “Have you been diagnosed with COVID-19? (“Yes” or “No”).

Additionally, the questionnaire included questions about the positive diagnosis of COVID-19. This section included questions such as “COVID-19 was confirmed by which method?” (“Rapid test”, “Laboratory serology”, “RT-PCR”); “Did you have symptoms of COVID-19?” (“Yes” or “No”); What were your COVID-19 symptoms? (“Fever”, “Dry cough”, “Headache”, “Sore throat”, “Diarrhea”, “Conjunctivitis”, “Loss of taste or smell”, “Skin rash or discoloration of the fingers or feet”, “Difficulty breathing”, “No symptoms”); “Did you observe changes in your menstrual cycle? If yes, were they observed during the infection, after the infection or in both phases?”; “Did you observe changes in the duration (in days) of your menstrual cycle?” (“No change”, “Decreased 1 to 2 days”, “Decreased 3 to 5 days”, “Decreased more than 5 days”, “Increased 1 to 2 days”, “Increased 3 to 5 days”, “Increased more than 5 days”, “Other”); “Did you observe a change in the number of days that you menstruated?” (“No change”, “Decreased 1 to 2 days”, “Decreased 3 to 5 days”, “Increased 1 to 2 days”, “Increased 3 to 5 days”, “Other”); “Did you observe changes in your menstrual flow?” (“No change”, “Slight decrease in menstrual flow”, “Major decrease in menstrual flow”, “Slight increase in menstrual flow”, “Major increase in menstrual flow”, “Others”); “Did you observe changes in the color of your menstrual discharge?” (“No change”, “Black”, “Brown”, “Dark red”, “Bright red”, “Pink”, “Gray”, “Other”); “Have you observed changes in the odor of your menstrual discharge?” (“No change”, “Weak odor”,

“Strong odor”, “Other”); Did you experience spotting (menstrual bleeding outside the menstrual period) during or after infection with coronavirus?” (“Yes” or “No”); “Did you experience changes in the symptoms of premenstrual syndrome (PMS) during or after infection with coronavirus?” (“Yes” or “No”); “What types of changes or symptoms were more prevalent during PMS?”; “Were there any new symptoms during PMS that you did not notice before the diagnosis of COVID-19?”; “Was there a change in libido (sexual desire) after coronavirus infection?” (“No change”, “Increased libido”, “Decreased libido”, “Other”); “Did you notice any abnormalities during or after infection with COVID-19?” (“Increased stress”, “Anxiety”, “Nervousness”, “Insomnia”, “Depressive episode”, “Changes in appetite”, “Mood”, “Other”).

Women who were not infected with SARS-CoV-2 were directed to another questionnaire; that questionnaire had the same questions as the questionnaire for women who were infected with SARS-CoV-2 but also included targeted questions regarding changes experienced during the COVID-19 pandemic period.

### **Statistical data analysis**

Evaluating the correlation between stressful symptoms, coincidence index (CI) between stressful symptoms in women infected by SARS-CoV-2 and women during COVID-19 pandemic was estimated according to the expression:

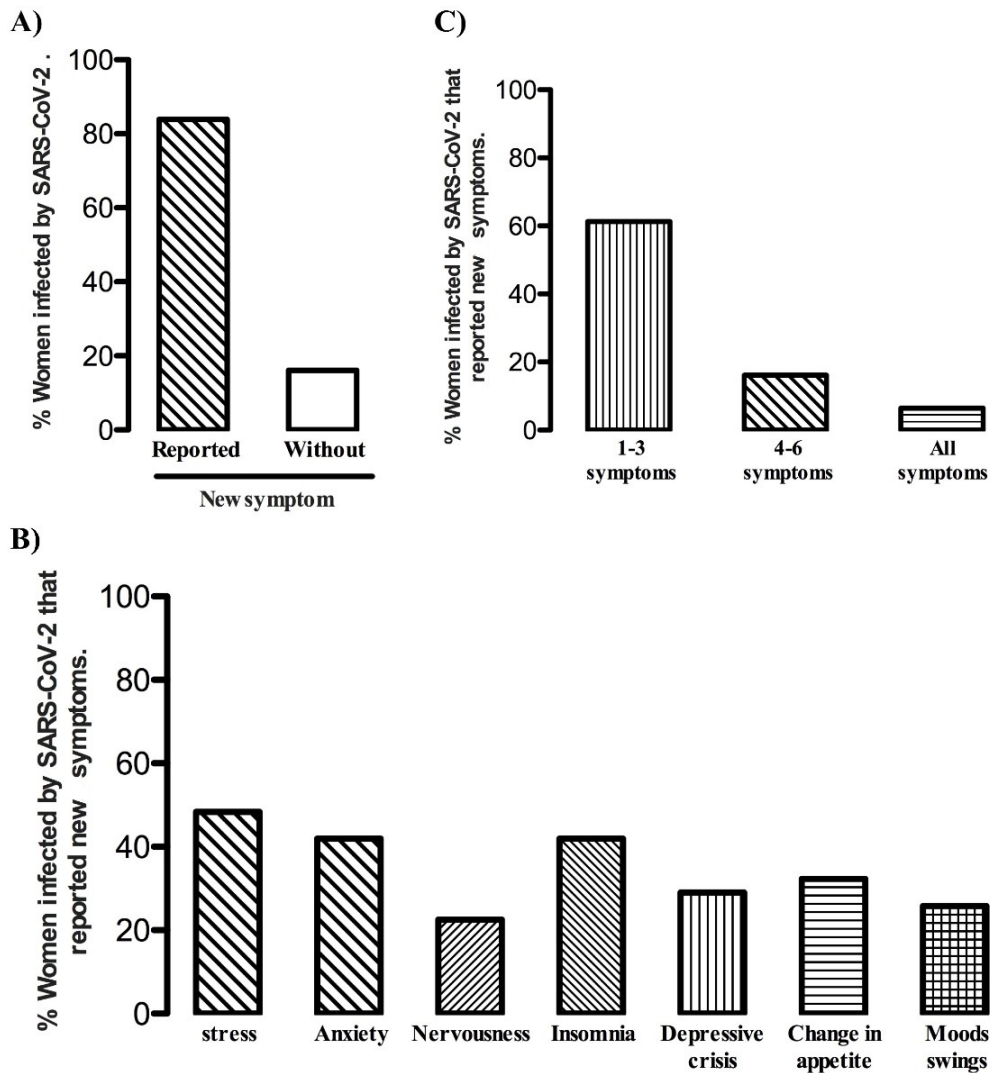
$$CI = \left( \frac{\text{number of women with two symptoms}}{\text{number of women with two or one of the two symptoms}} \right) \times 100$$

The impact of the age on the number of stressful symptoms and the number of these symptoms on the menstrual cycle alteration, in women who were not infected or in women infected by SARS-CoV-2 during the COVID-19 pandemic were measured by the comparison of the averages using t-test.

### **Results**

Regarding mental health, the most widely reported new symptoms were increased stress, anxiety, nervousness, insomnia, depressive episode, and changes in appetite and mood. Of the 31 women who had a confirmed SARS-CoV-2 diagnosis during the COVID-19 pandemic, 83.87% reported new psychological symptoms (Figure 1A). Among these women who reported changes, 48.39% reported increased stress, 41.94% reported onset of anxiety, and the same number of women reported the onset of insomnia (Figure 1B). In addition, 61.29% reported the occurrence of 1 to 3 new symptoms during the pandemic, while 16.13%

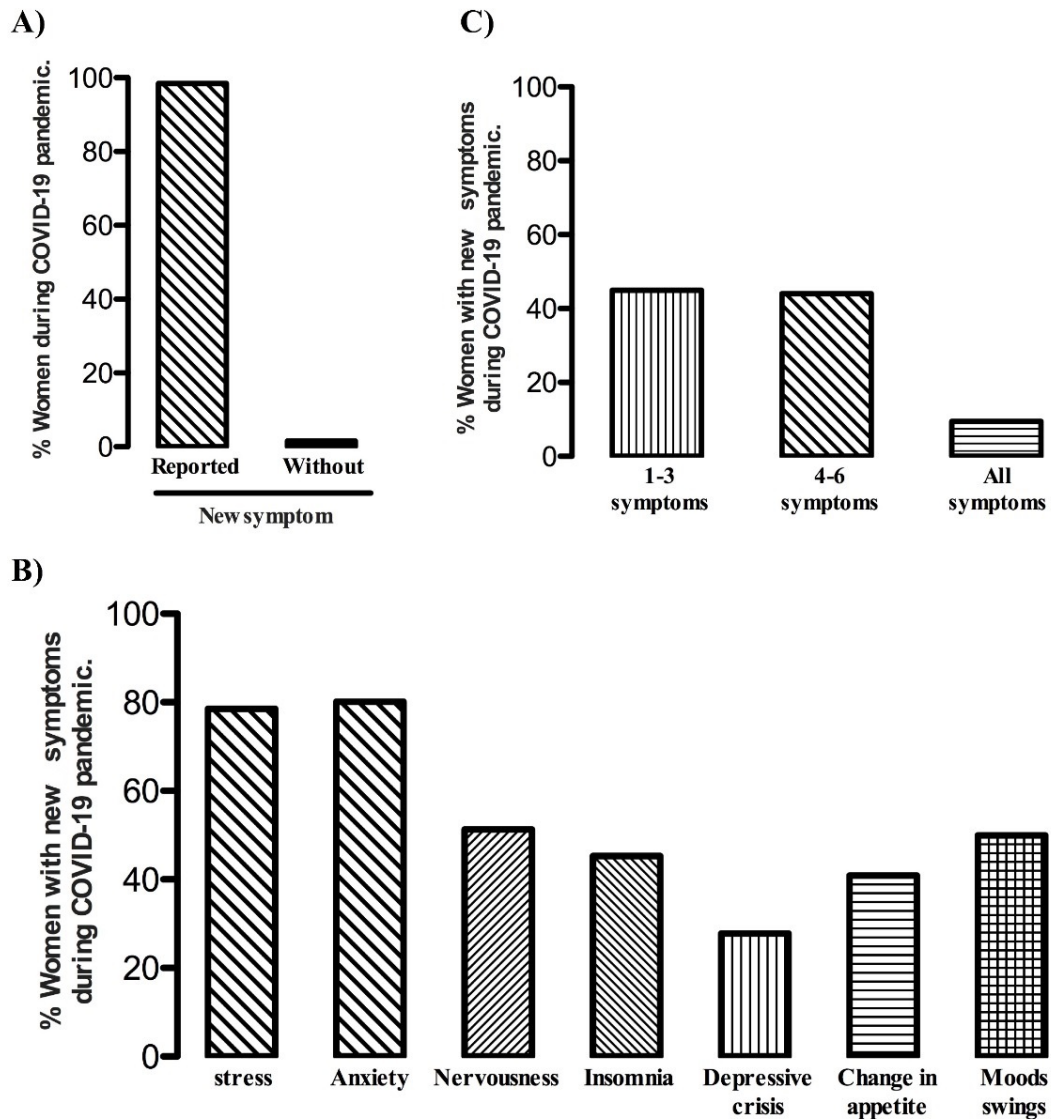
reported 4 to 6 new symptoms, and 6.45% of the infected women reported the onset of all 7 of the symptoms described above (Figure 1C).



**Figure 1:** Effects of the COVID-19 pandemic on the mental health of women who have been infected with SARS-CoV-2. In “A”, percentage of women who reported the appearance of new psychological symptoms. Among the women who reported changes on the mental health, in “B”, the prevalence of the different types of reported symptoms; and in “C”, percentage of women who had reported the occurrence of 1-3; 4-6 or all symptoms.

Among the 917 women who were not infected with SARS-CoV-2, 98.47% reported the onset of new symptoms during the COVID-19 pandemic (Figure 2A). Of these women, 80.15% reported being anxious, 78.52% showed increased stress, and 51.25% reported greater nervousness (Figure 2B). A total of 44.93% of these women reported the emergence of 1 to 3 new symptoms, 44.06% reported 4 to 6 new symptoms, and almost 10% reported the emergence of all the symptoms mentioned above during the pandemic (Figure 2C). Moreover,

the coincidence index between stressful symptoms during the COVID-19 pandemic in women who were not infected ranged from 29% (Depressive crisis x Change in appetite) to 70.6% (Stress x Anxiety), Table 1A. For the women infected by SARS-CoV-2, the index ranged from 21.7% (Stress x Insomnia) to 53% (Stress x Mood swings), Table 1B. Coincidence index greater than 50% is considered to be highly correlated factors.



**Figure 2:** Effects of the COVID-19 pandemic on the mental health of women who have not been infected with SARS-CoV-2. In “A”, percentage of women who reported the appearance of new psychological symptoms. Among the women who reported changes on the mental health, in “B”, the prevalence of the different types of reported symptoms; and in “C”, percentage of women who had reported the occurrence of 1-3; 4-6 or all symptoms.

A)

	Anxiety	Nervousness	Insomnia	Depressive crisis	Change in appetite	Moods swings
<b>Stress</b>	70.6 *	59.3 *	44.4	32.5	40.2	53.2 *
<b>Anxiety</b>	-	58.1 *	48	31.8	41.8	51.8 *
<b>Nervousness</b>		-	43.4	37	36.3	52.1 *
<b>Insomnia</b>			-	31.6	38.6	43.6
<b>Depressive crisis</b>				-	29	36.6
<b>Change in appetite</b>					-	38.6

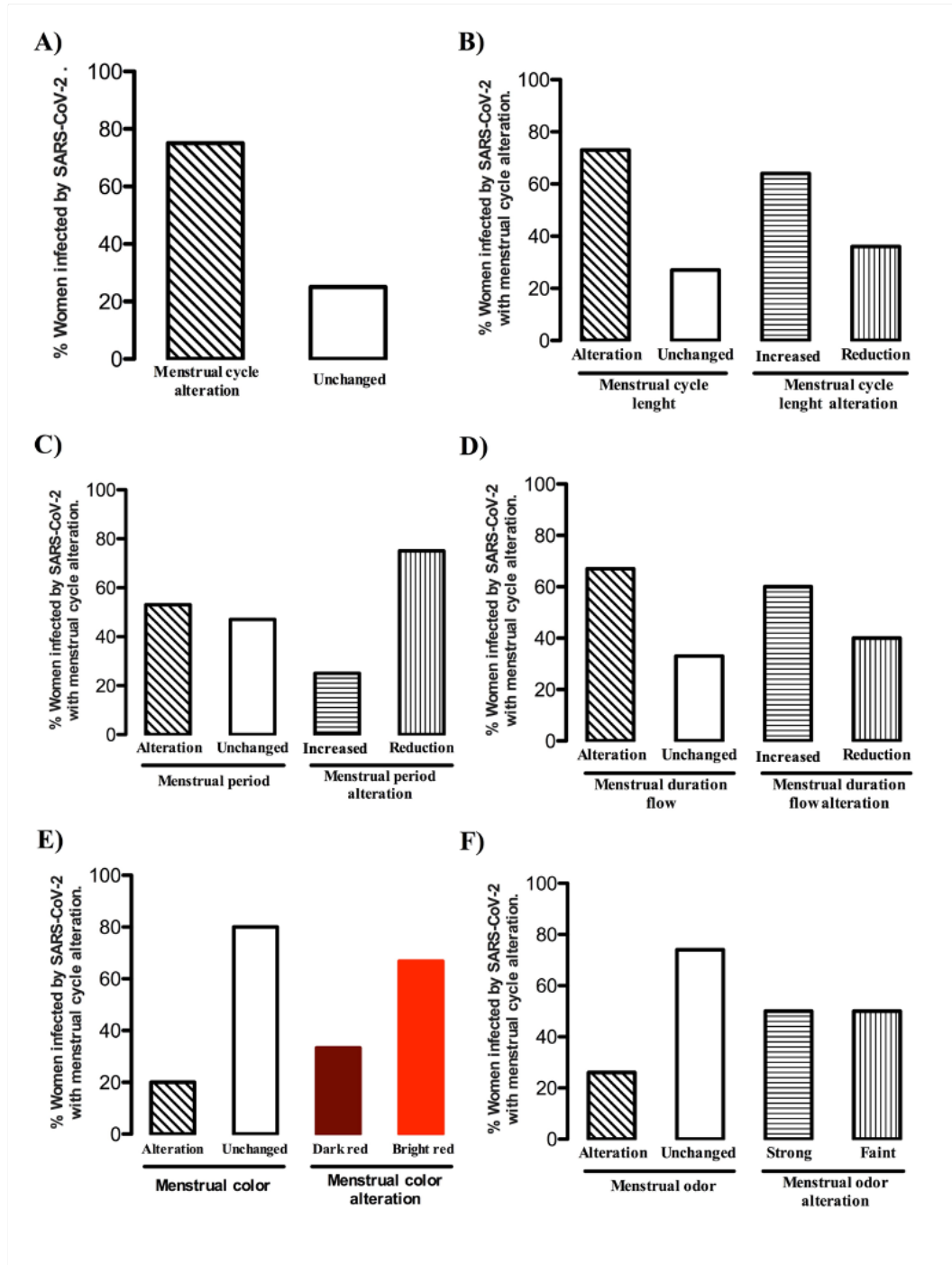
B)

	Anxiety	Nervousness	Insomnia	Depressive crisis	Change in appetite	Moods swings
<b>Stress</b>	33	37.5	21.7	33	25	53 *
<b>Anxiety</b>	-	42.9	44	29.4	27.7	31.3
<b>Nervousness</b>		-	25	45.5	30.8	50 *
<b>Insomnia</b>			-	37.5	43.8	23.5
<b>Depressive crisis</b>				-	46.2	41.7
<b>Change in appetite</b>					-	28.8

**Table 1:** Coincidence Index (CI, %) between stressful symptoms in women who have not “A” or have been “B” infected with SARS-CoV-2 during COVID-19 pandemic. \* CI greater than 50%.

To analyze the effect of the pandemic on the menstrual cycles of women who menstruate regularly, was observed that 75% of the infected women reported changes in their menstrual cycle, (Figure 3A), while 76.94% of women who were not infected reported changes in their menstrual cycle, Figure 4A.

Among the infected women who reported changes in their menstrual cycles, 73% reported changes in the number of days of their menstrual cycle, and of these, 64% reported longer cycles during the pandemic, Figure 3B. Fifty-three percent reported changes in the duration (number of days) of their menstruation, and most of them (75%) reported a decrease in bleeding days, Figure 3C. In addition, Figure 3D shows that 67% of women who experienced changes in their cycles also reported changes in menstrual flow, and 60% of these women reported increased menstrual flow. Twenty percent reported changes in the color of their menstrual blood, and the main finding was a change to bright red blood, Figure 3E. Furthermore, 26% reported changes in menstrual odor, Figure 3F.

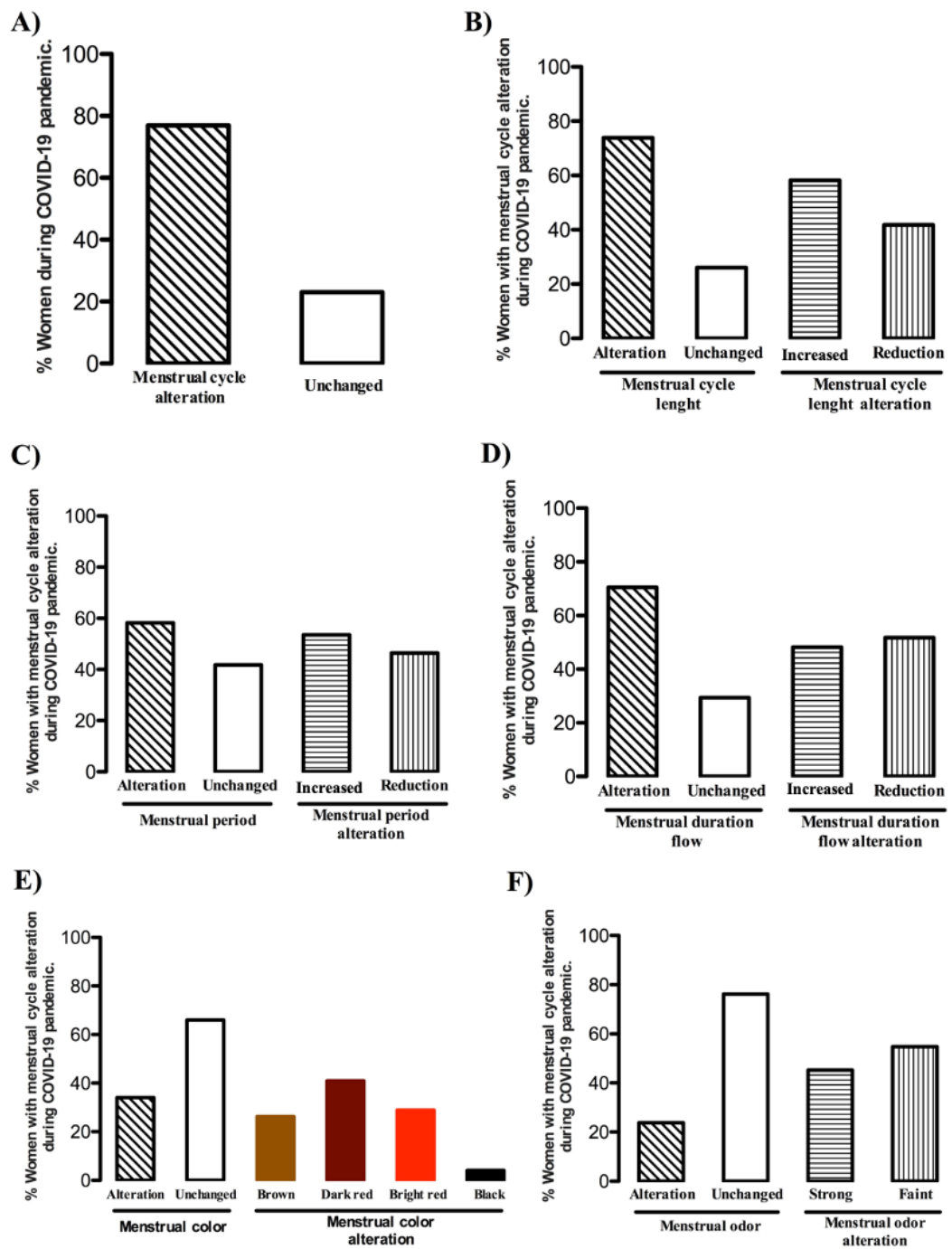


**Figure 3:** Effects of the COVID-19 pandemic on the menstrual cycle of women who have been infected with SARS-CoV-2. In “A”, percentage of women who reported changes in their menstrual cycle. Among the women who reported changes in their menstrual cycles, in “B”, percentage of women who reported changes in the duration (in days) of menstrual cycle; in “C”, in the number of days of menstruation; in “D”, in the menstrual flow; in “E”, in the menstrual color; and in “F”, in the menstrual odor.

Another menstrual change reported by women who had been diagnosed with COVID-19 was the episode of intermenstrual bleeding, which was reported by 13.33% of these women, Figure 5A.

Most of the women who were not infected also reported changes in their menstrual cycle, Figure 4A. Of these, 73.91% of women with menstrual cycle alteration reported changes in the number of days of their cycles, amongst them 58.20% reported having longer cycles during the pandemic, Figure 4B. Fifty-eight percent of women with altered cycles reported changes in the number of days that they menstruated, and unlike the women who were infected with SARS-CoV-2, most of them (53.56%) reported an increase in the length of their periods, Figure 4C. A change in menstrual flow was reported by 70.58% of women who experienced cycle changes during the pandemic, and unlike infected women, 51.78% reported decreased menstrual flow, Figure 4D. About color of their menstrual blood, 34.05% of noninfected women reported alteration, and most reported a change to dark red, which also differs from the reports of women who were infected, Figure 4E; additionally, 23.80% reported changes in menstrual odor, Figure 4F. There were more reports (26.31%) of the episode of intermenstrual bleeding during the pandemic among women who did not have COVID-19 (Figure 6A) than among women who were infected.

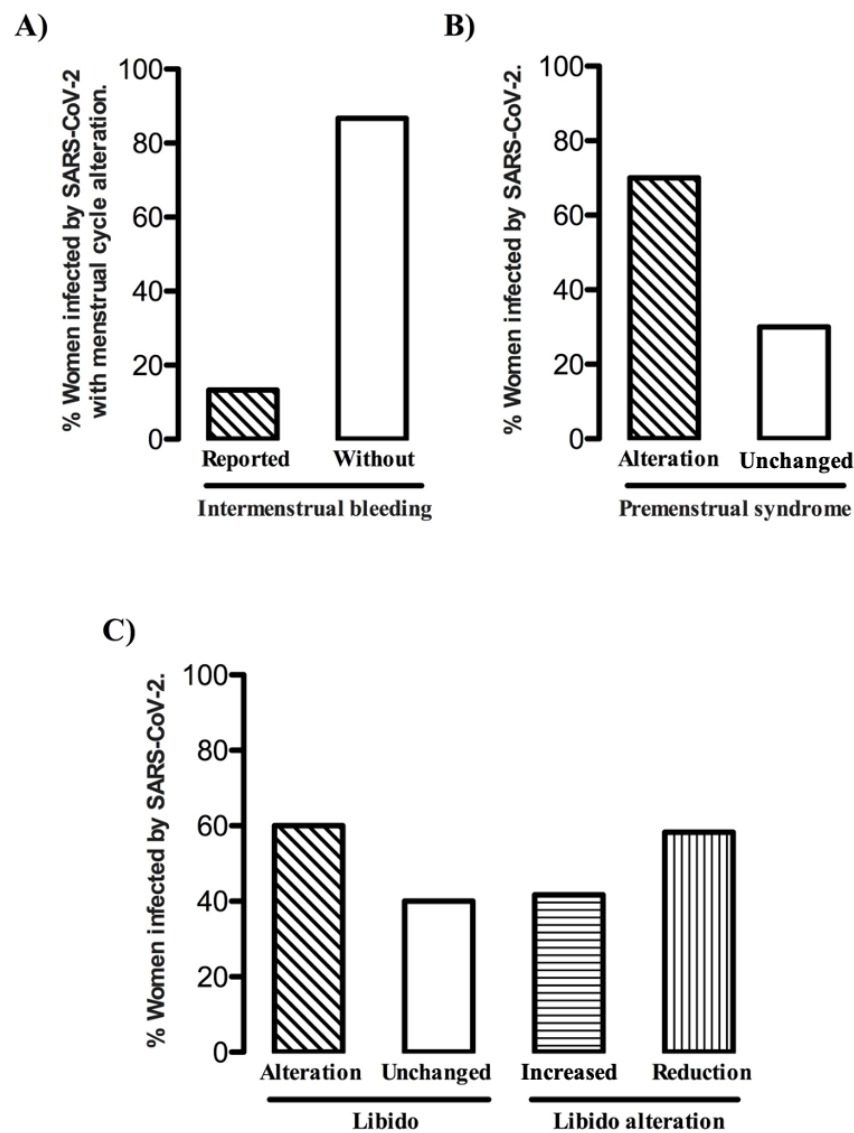




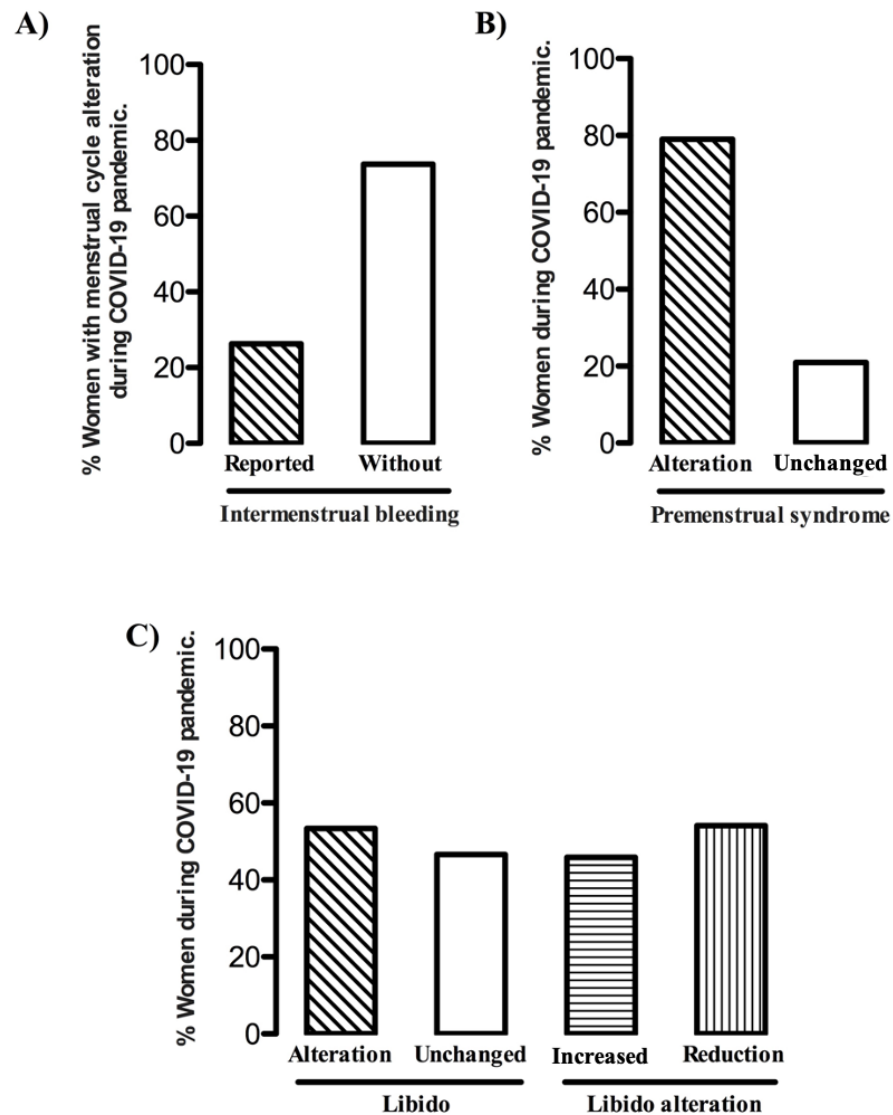
**Figure 4:** Effects of the COVID-19 pandemic on the menstrual cycle of women who have not been infected with SARS-CoV-2. In “A”, percentage of women who reported changes in their menstrual cycle. Among the women who reported changes in their menstrual cycles, in “B”, percentage of women who reported changes in the duration (in days) of menstrual cycle; in “C”, in the number of days of menstruation; in “D”, in the menstrual flow; in “E”, in the menstrual color; and in “F”, in the menstrual odor.

Another factor analyzed in this study was the impact of the pandemic on premenstrual syndrome (PMS) symptoms and libido. As Figure 5B shows, 70% of the women who were

infected reported changes in PMS symptoms during the pandemic; 79.05% of the women who were not infected reported experiencing changes in PMS symptoms during the same period, Figure 06B. In addition, libido was another factor that underwent major changes during the pandemic, and 60% of the women who were infected reported changes, amongst them, 58.33% reported that they had reduced libido, Figure 5C. In the same way, among the women who were not infected with SARS-CoV-2, 53.35% reported changes in libido during the pandemic, and the majority (54.13%) of women who reported changes in libido indicated that it had decreased, Figure 6C.

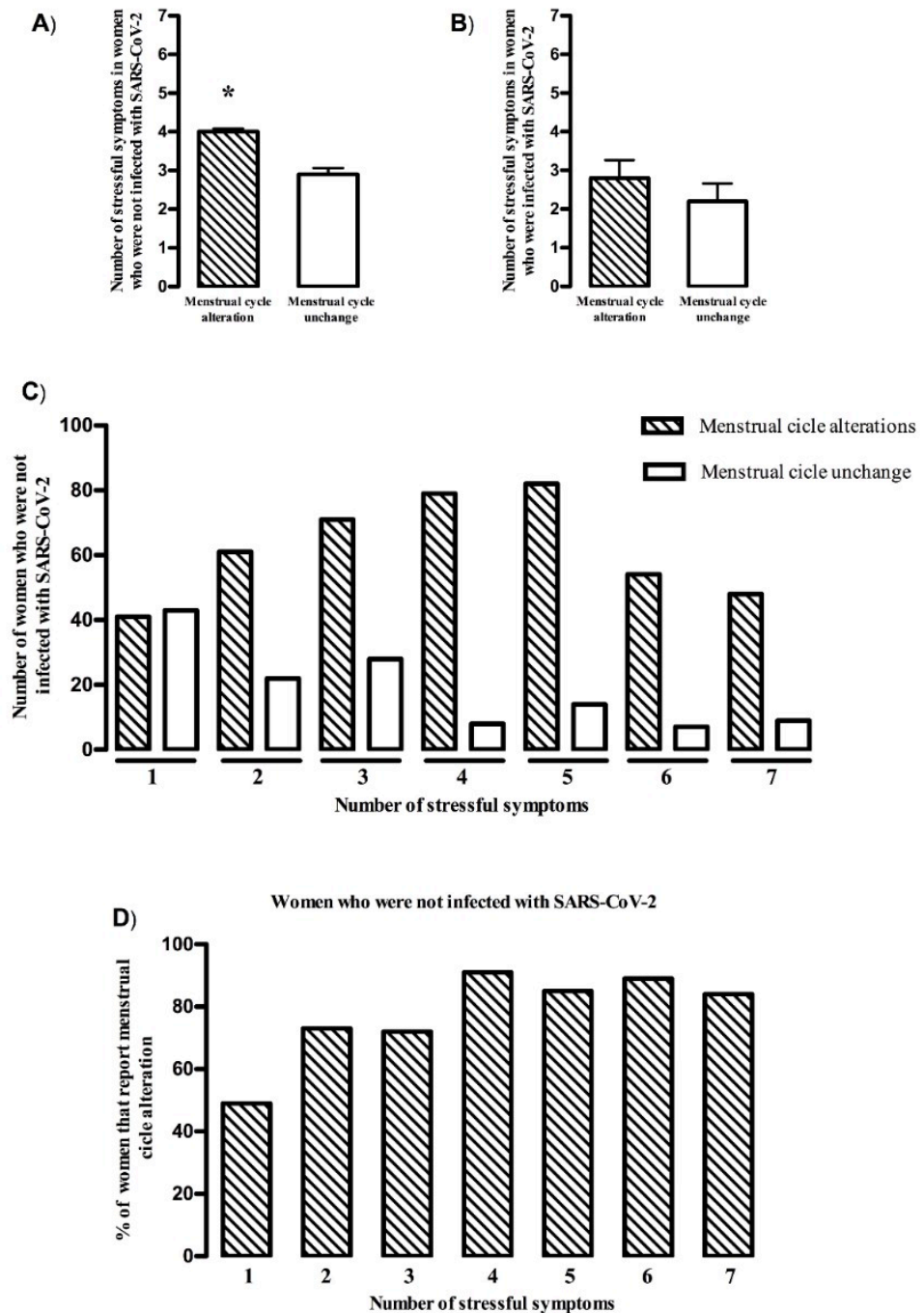


**Figure 5:** Effects of the COVID-19 pandemic on the episode of intermenstrual bleeding (A), premenstrual syndrome (B) and libido (C) in women who have been infected with SARS-CoV-2.



**Figure 6:** Effects of the COVID-19 pandemic on the episode of intermenstrual bleeding (A), premenstrual syndrome (B) and libido (C) in uninfected women with SARS-CoV-2.

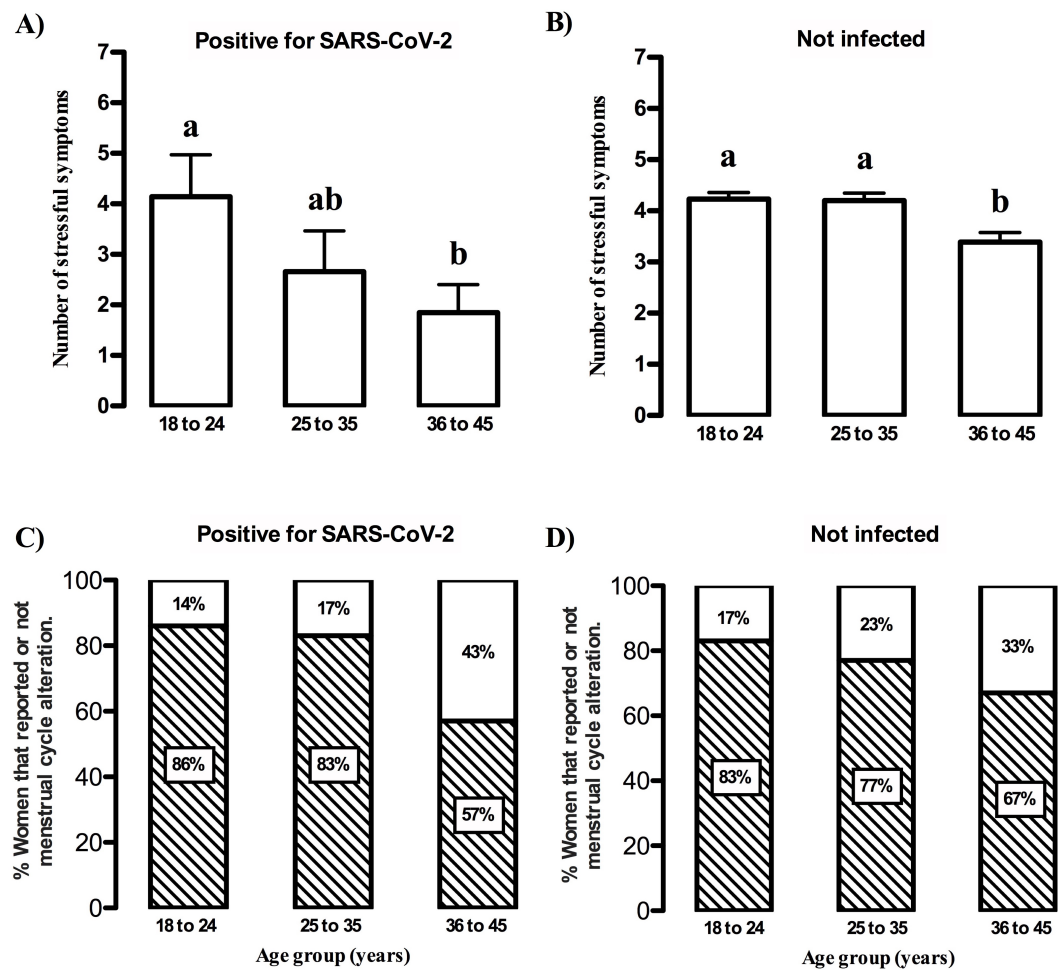
The correlation of the number of stressful symptoms with menstrual cycle alteration is observed in women who were not infected, but not in women infected, Figure 7A and B. About 90% of uninfected women who have 4 or more stressful symptoms experienced demonstrated alterations in their menstrual cycle (Figure 7C and D), during the COVID-19 pandemic.



**Figure 7:** Mean  $\pm$  SEM of the number of stressful symptoms with menstrual cycle alteration or unchanged, in women who have not “A” or have been “B” infected with SARS-CoV-2 during COVID-19 pandemic. Significant differences,  $*p < 0.05$ . In “C”, the number of women who have not been infected with SARS-CoV-2 and who had or did not menstrual cycle alteration in relation to the number of stressful symptoms and, “D” the percentage of this correlation.

The number of stressful symptoms and percentage of women that related alterations in their menstrual cycle were significantly lower in the group of women aged 36 to 45 years

compared to younger women, regardless of whether or not these women were infected with SARS-CoV-2, Figure 8.



**Figure 8:** Number of stressful symptoms (A and B) and percentage of women that reported or not menstrual cycle alterations (C and D) by age group of women who have not or have been infected by SARS-CoV-2, during the COVID-19 pandemic. Bars with the same letter within each graphic are not significantly different at  $p < 0.05$ . In “C” and “D”, percentage of women that reported (hatched bars) or not (white bars) menstrual cycle alterations.

## Discussion

There are many complex mechanisms underlying the interactions between stressors and psychological disorders, and special attention to the impacts of panic psychology on human reproductive health during the current COVID-19 pandemic is needed [1]. The results from the present study demonstrate how a pandemic can impact the reproductive and mental health of women of reproductive age who, before the pandemic, had regular menstrual cycles without significant abnormalities. Most women reported the onset of new symptoms related to

mental health, especially those who were not infected that more than 98% reported the onset of at least 1 symptom. In addition, it is clear that most women, both those who were diagnosed with SARS CoV-2 and those who, despite not being infected, suffered the effects of the COVID-19 pandemic, reported some type of change in their menstrual cycles during the pandemic.

In a pandemic situation and under social isolation, there are increases in the symptoms of depression, anxiety, stress, insomnia and posttraumatic stress in the population [19,34]. The systematic review and meta-analysis of Salari and collaborators showed a high prevalence of stress, depression and anxiety during COVID-19 pandemic, demonstrating that the current situation can directly affect the mental health of individuals [35]. These effects are also reported in the present study, as are stressful symptoms including increased stress, anxiety, insomnia and nervousness.

There is little evidence in the literature regarding gender disparities in mental health during disease outbreaks [36,37]. However, during the COVID-19 pandemic health risks and outcomes disproportionately affect women with increased episodes of stress, dissatisfaction and impotence in women, which increases the risk of mental disorders [38]. In the most affected areas of China, one month after the outbreak of COVID-19, a 7% prevalence of predictors of posttraumatic stress (PTSS) symptoms was observed, especially in women, with negative changes in cognition and mood, and hyperexcitation [39]. The present results demonstrated that during the COVID-19 pandemic, changes in the mental health of Brazilian women who were not infected were highly correlated with stress, anxiety, and mood swings because its demonstrated CI greater than 50%. Additionally, mood changes were mainly correlated with stress, anxiety, and nervousness. Furthermore, there is a greater correlation of symptoms among women who were not infected than women who were infected with SARS-CoV-2 (Table 1). This may be related to the fear of being infected by the virus and the uncertainties about the consequences of the disease.

Jeong and collaborators observed the prevalence of anxiety and anger symptoms in isolated individuals during the MERS epidemic. This study found that, 7.6% of the individuals had symptoms of anxiety, while 16.6% had feelings of anger during the isolation period. Four to six months after the end of social isolation, anxiety symptoms were observed in 3.0%, and feelings of anger were present in 6.4% [40]. The most commonly reported new symptoms experienced during the pandemic by women who were not infected with SARS-CoV-2 were the emergence of anxiety, stress and nervousness (Figure 2); in contrast, women

who were infected reported a higher prevalence of increased stress, and anxiety was the second most reported new symptom (Figure 1).

As a consequence of exposure, caused by a pandemic, to stressors, there is an immediate disruption of homeostasis and activation of the central stress response system, which is regulated mainly by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis [41]. Although the acute HPA response to stressors is a self-protection mechanism, the constant activation of this axis by chronic or traumatic stressors may result in inhibition of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis; this affects reproductive function, which leads to irregular, heavy or painful menstruation [4,42] and reproductive problems [43].

Depression, characterized by a significant and lasting depressed mood, is a common mood disorder. The main symptoms are sleep disorders, fatigue, loss of appetite, weight loss, constipation, pain, loss of libido, impotence and amenorrhea [44]. With the COVID-19 pandemic, these symptoms have become more common [45]. There are associations between depressive symptoms, current pandemic, and a higher prevalence of irregular menstrual cycles [44,35]. This can be confirmed with the results of the present study, which showed a high prevalence of the onset of new mental health symptoms that were not present before the current pandemic and a high prevalence of reported changes in menstrual cycles and libido. Moreover, our results demonstrate that in Brazil younger women are more affected by the COVID-19 pandemic.

The menstrual cycle influences several aspects of a woman's life and development [46]. Estrogen and progesterone modulate several neurotransmitters, such as the cholinergic, serotonergic, and dopaminergic systems, and changes in these sex hormones influence emotional processing and mood [47]. In addition, increased menstrual bleeding and irregular cycles are associated with depression [48]. On the other hand, due to disturbances mainly in the steroid hormones concentration, stressful situations may be disruptions of the normal menstrual cycle, such as irregular menstrual bleeding, oligomenorrhea, amenorrhea and likely anovulatory cycles [49,50,51].

Infection with SARS CoV-2 can have several negative effects and affect directly the female reproductive system [25,51]. SARS-CoV-2 may affect the human endometrium through interaction with transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) [52] and/or Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) that can modulates angiotensin 1-7 (Ang1-7) expression [53,54]. Ang1-7 also is present in the endometrium throughout the menstrual cycle, and changes in Ang1-7 may promote alterations in uterine epithelial cells and glandular

secretion [55]. Thus, attention should be paid to the possible impact of SARS-CoV-2 on the menstrual cycle and on the reproductive health of women [55,56]. SARS-CoV-2 infection can reach endometrial cells through ACE2, cause cell damage, affect the endometrium and consequently change the menstrual cycle [57,58]. The fact that the virus crosses the blood-testis barrier or the blood-ovary barrier and whether there is any effect on sex hormone production, are still unknown [59]. Thus, in addition to the psychological effects of the pandemic, SARS-CoV-2 infection can directly affect the female reproductive system.

The results of the present study reflect the impact of the COVID-19 pandemic on mental health, libido and menstrual cycles of Brazilian women of reproductive age who menstruate regularly, and demonstrate that younger women are more affected by the current pandemic. Characteristics of the pandemic, as well as social isolation are stressors; in addition, the changes in mental health triggered by the pandemic are directly related to changes in the libido, reproductive axis and consequently the menstrual cycle. Although it was not analyzed in the present study, changes in the menstrual cycle may result in anovulatory cycles [48,49]; thus, it is suggested that the COVID-19 pandemic may directly influence fertility and cause dysfunction in female reproductive health. However, more detailed studies on the action of the pandemic on specific mechanisms of the reproductive system are needed for a better understanding and to reduce the harmful effects of the COVID-19 pandemic on the female reproductive axis.

### **Acknowledgements**

The authors thank the Research Support Foundation of the State of Minas Gerais (FAPEMIG), the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), and the Federal University of Lavras (UFLA), Brazil.

### **Conflicts of Interest**

The authors declare no conflicts of interest.



## References

- [1] Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reproductive BioMedicine Online* 2020;41. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018>.
- [2] Strauss JF, Barbieri RL, Gargiulo AR. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition*. 2018. <https://doi.org/10.1576/toag.8.3.201.27262>.
- [3] Farage MA, Neill S, MacLean AB. Physiological changes associated with the menstrual cycle. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2009;64:58–72. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181932a37>.
- [4] Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, Sommer B, Cordal A, Powell L, et al. Psychologic distress and natural menopause: A multiethnic community study. *American Journal of Public Health* 2001;91:1435–42. <https://doi.org/10.2105/AJPH.91.9.1435>.
- [5] Wiwanitkit V. Influenza, swine flu, sperm quality and infertility: A story. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2010;3. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.69339>.
- [6] Samadieh B, Bankowski RA. Effect of avian influenza-A viruses upon egg production and fertility of turkeys. *Avian Diseases* 1970;14. <https://doi.org/10.2307/1588643>.
- [7] Croxson TS, Chapman WE, Miller LK, Levit CD, Senie R, Zumoff B. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human immunodeficiency virus-infected homosexual men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989;68. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-2-317>.
- [8] Safarinejad MR, Kolahi AA, Irvani S. Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C. *BJU International* 2010;105. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08720.x>.
- [9] Chirgwin KD, Feldman J, Muneyyirci-Delale O, Landesman S, Minkoff H. Menstrual function in human immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1996;12. <https://doi.org/10.1097/00042560-199608150-00008>.
- [10] Cejtin HE, Kalinowski A, Bacchetti P, Taylor RN, Watts DH, Kim S, et al. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. *Obstetrics and Gynecology* 2006;108. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000245442.29969.5c>.
- [11] OMS. What is a Pandemic? 2010. <https://doi.org/10.1016/j.aodf.2009.04.002>.
- [12] Kelly H. The classical definition of a pandemic is not elusive. *Bull World Health Organ* 2011;89:539–40. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3065>.
- [13] Pitlik SD. COVID-19 Compared to Other Pandemic Diseases. *Rambam Maimonides Medical Journal* 2020;11:1–17. <https://doi.org/10.5041/rmmj.10418>.
- [14] Liu X, Yang Y, Yuan P, Zhang X, Han Y, Cao Y, et al. A study of the relationship between mental health and menstrual abnormalities in female middle school students from postearthquake Wenchuan. *BioScience Trends* 2010;4:4–8.
- [15] Hannoun AB, Nassar AH, Usta IM, Zreik TG, Abu Musa AA. Effect of war on the menstrual cycle. *Obstetrics and Gynecology* 2007;109:929–32. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000257170.83920.de>.
- [16] Vijayanand P, Wilkins E, Woodhead M. Severe acute respiratory syndrome (SARS): A review. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* 2004;4. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.4-2-152>.
- [17] Al Hajjar S, Memish ZA, McIntosh K. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A perpetual challenge. *Annals of Saudi Medicine* 2013;33. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2013.427>.

- [18] Krumkamp R, Duerr HP, Reintjes R, Ahmad A, Kassen A, Eichner M. Impact of public health interventions in controlling the spread of SARS: Modelling of intervention scenarios. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2009;212:67–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.01.004>.
- [19] Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet* 2020;395:912–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
- [20] Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerging Infectious Diseases* 2004;10:1206–12. <https://doi.org/10.3201/eid1007.030703>.
- [21] Esterwood E, Saeed SA. Past Epidemics, Natural Disasters, COVID19, and Mental Health: Learning from History as we Deal with the Present and Prepare for the Future. *Psychiatric Quarterly* 2020;16:1–13. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09808-4>.
- [22] Raony Í, de Figueiredo CS, Pandolfo P, Giestal-de-Araujo E, Oliveira-Silva Bomfim P, Savino W. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Frontiers in Immunology* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01170>.
- [23] Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/> (accessed October 17, 2020).
- [24] Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020;87:34–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>.
- [25] Fan C, Li K, Ding Y, Lu W, Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>.
- [26] Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertility and Sterility* 2020;114. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>.
- [27] 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 - Journal of the American Medical Association* 2020;323. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [28] Pan PP, Zhan QT, Le F, Zheng YM, Jin F. Angiotensin-converting enzymes play a dominant role in fertility. *International Journal of Molecular Sciences* 2013;14. <https://doi.org/10.3390/ijms141021071>.
- [29] Yuksel B, Ozgor F. Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2020;150:98–102. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13193>.
- [30] Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertility and Sterility* 2020;114. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.026>.
- [31] Shi K, Lu J, Fan H, Jia J, Song Z, Li W, et al. Rationality of 17 cities' public perception of SARS and predictive model of psychological behavior. *Chinese Science Bulletin* 2003;48. <https://doi.org/10.1360/03wc0304>.
- [32] Sim K, Chua HC. The psychological impact of SARS: A matter of heart and mind. *CMAJ* 2004;170. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1032003>.

- [33] Nillni Y, Pineles SL, Patton SC, Rouse MH, Sawyer AT, Rasmusson AM. Menstrual Cycle Effects on Psychological Symptoms in Women With PTSD. *Journal Of Traumatic Stress* 2015;20:251–62. <https://doi.org/10.1002/jts>.
- [34] Rubin GJ, Wessely S. The psychological effects of quarantining a city. *The BMJ* 2020;368:1–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.m313>.
- [35] Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Globalization and Health* 2020;16:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00589-w>.
- [36] Smith J. Overcoming the ‘tyranny of the urgent’: integrating gender into disease outbreak preparedness and response. *Gender and Development* 2019;27:355–69. <https://doi.org/10.1080/13552074.2019.1615288>.
- [37] Davies SE, Bennett B. A gendered human rights analysis of Ebola and Zika: Locating gender in global health emergencies. *International Affairs* 2016;92. <https://doi.org/10.1111/1468-2346.12704>.
- [38] Connor J, Madhavan S, Mokashi M, Amanuel H, Johnson NR, Pace LE, et al. Health risks and outcomes that disproportionately affect women during the Covid-19 pandemic: A review. *Social Science and Medicine* 2020;266. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113364>.
- [39] Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L, et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Research* 2020;287. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112921>.
- [40] Jeong H, Yim HW, Song YJ, Ki M, Min JA, Cho J, et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiology and Health* 2016;38. <https://doi.org/10.4178/epih.e2016048>.
- [41] Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2012;33. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.08.002>.
- [42] Nillni YI, Wesselink AK, Hatch EE, Mikkelsen EM, Gradus JL, Rothman KJ, et al. Mental health, psychotropic medication use, and menstrual cycle characteristics. *Clinical Epidemiology* 2018;10:1073–82. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S152131>.
- [43] Joseph DN, Whirledge S. Stress and the HPA axis: Balancing homeostasis and fertility. *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18. <https://doi.org/10.3390/ijms18102224>.
- [44] Zhu Y. Diagnosis and Treatment of Rash Fever with Anxiety. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2017;29. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.216103>.
- [45] Fu R, Zhang Y. Case report of a patient with suspected covid-19 with depression and fever in an epidemic stress environment. *General Psychiatry* 2020;33. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100218>.
- [46] Kiesner J. The menstrual cycle-response and developmental affective-risk model: A multilevel and integrative model of influence. *Psychological Review* 2017;124. <https://doi.org/10.1037/rev0000058>.
- [47] Sundström-Poromaa I. The Menstrual Cycle Influences Emotion but Has Limited Effect on Cognitive Function. *Vitamins and Hormones*, vol. 107, 2018. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.016>.
- [48] Nagma S, Kapoor G, Bharti R, Batra A, Batra A, Aggarwal A, et al. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015;9. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/6906.5611>.
- [49] Wathen PI, Henderson MC, Witz CA. Abnormal uterine bleeding. *Medical Clinics of North America* 1995;79. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30071-2](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30071-2).

- [50] Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2015;29. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010>.
- [51] Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research* 2000;87. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>.
- [52] Thunders M, Delahunt B. Gene of the month: TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2). *Journal of Clinical Pathology* 2020;73. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206987>.
- [53] Batlle D, Wysocki J, Soler MJ, Ranganath K. Angiotensin-converting enzyme 2: Enhancing the degradation of angiotensin II as a potential therapy for diabetic nephropathy. *Kidney International* 2012;81:520–8. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.381>.
- [54] Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: Angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. *Current Hypertension Reports* 2014;16. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0420-5>.
- [55] Vaz-Silva J, Carneiro MM, Ferreira MC, Pinheiro SVB, Silva DA, Silva Filho AL, et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reproductive Sciences* 2009;16. <https://doi.org/10.1177/1933719108327593>.
- [56] Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Research* 2020;9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22211.2>.
- [57] Reed B, Carr B. *The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation*. Endotext 2000.
- [58] Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Animal Reproduction Science* 2011;124:229–36. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.030>.
- [59] Simoni M, Hofmann MC. The COVID-19 pandemics: Shall we expect andrological consequences? A call for contributions to ANDROLOGY. *Andrology* 2020;8. <https://doi.org/10.1111/andr.12804>.