

ESTUDO TRANSVERSAL: ANÁLISE DOS EFEITOS COLATERAIS DO CONTRACEPTIVO HORMONAL E CORRELAÇÃO COM O QUADRO CLÍNICO DA COVID-19

Sabrina Baratieri 

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde sabribaratieri@gmail.com

Rafaela Lázaro Rusiquim 

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde
rafaellarusiquim@gmail.com

Izabella Ruella Martinoti 

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde
izabellaruela@gmail.com

Laisla Karine Carvalho Andrade 

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde
carvalholaisla0@gmail.com

Bruna Karina Banin Hira  Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde

bkbhirata2@uem.br

Resumo

A sintomatologia da COVID-19 é inespecífica, sendo os seus principais sintomas febre, tosse, dispneia, mialgia e fadiga. Tem sido observada disparidade na apresentação das condições clínicas relacionadas à COVID-19 entre homens e mulheres, possivelmente ligada a fatores hormonais. Estudos demonstraram que os estrogênios estimulam a resposta humoral às infecções virais, enquanto a testosterona e a progesterona promovem a supressão imunológica das respostas imunes inatas e mediadas por células. Dentro desse contexto, este estudo teve como objetivo coletar dados de mulheres que usavam ou não contraceptivos hormonais, a fim de correlacionar o consumo ou ausência do hormônio com a suscetibilidade à COVID-19. Realizamos um estudo observacional baseado nas informações obtidas de um questionário aplicado em 200 mulheres, 71 (35,5%) de mulheres que não usam contraceptivos hormonais e 129 (64,5%) de mulheres que usam algum tipo de contraceptivo hormonal. Com base nas respostas dos participantes, pudemos constatar que 39,5% relataram não ter contraído COVID-19 e 64,5% faziam uso de anticoncepcionais hormonais. O uso de contraceptivos hormonais orais foi associado à diminuição da libido ($p=0,004$), enquanto a duração do uso de contraceptivos foi associada a alterações na sensibilidade emocional ($p=0,011$). Neste estudo, a frequência de infecção por SARS-CoV-2 não diferiu significativamente entre as participantes que usaram contraceptivos hormonais e as que não usaram ($p=0,547$). Entretanto, o uso desses contraceptivos foi associado a menor frequência de febre ($p=0,032$) e dispneia ($p=0,006$) entre pacientes positivas para COVID-19. Embora este estudo apresente certas limitações metodológicas, permitiu-nos formular uma hipótese sobre a relação entre o uso de contraceptivos hormonais e melhor prognóstico da COVID-19. Esta hipótese pode ser investigada posteriormente através de estudos experimentais.

Palavras-chave: Contraceptivo. Prognóstico. Hormônios. SARS-CoV-2.

CROSS-SECTIONAL STUDY: ANALYSIS OF HORMONAL CONTRACEPTIVE SIDE EFFECTS AND CORRELATION WITH COVID-19 CLINICAL CONDITION

Abstract

The symptomatology of COVID-19 is nonspecific, with its main symptoms being fever, cough, dyspnea, myalgia and fatigue. A disparity in the presentation of clinical conditions related to COVID-19 has been observed between men and women, possibly linked to hormonal factors. Studies have demonstrated that estrogens stimulate the humoral response to viral infections, while testosterone and progesterone promote immunological suppression of both innate and cell-mediated immune responses. Within this context, this study aimed to collect data from women who used or did not use hormonal contraceptives, in order to correlate the consumption or absence of the hormone with susceptibility to COVID-19. We conducted an observational study based on the information obtained from a questionnaire applied on data 200 women, 71 (35.5%) of women who do not use hormonal contraceptives and 129 (64.5%) of women who use some type of hormonal contraceptive. Based on the responses from the participants, we could see that 39.5% reported not having contracted COVID-19 and 64.5% were taking hormonal contraceptives. The use of oral hormonal contraceptives was associated with decrease in libido ($p=0.004$), while the duration of contraceptive use was linked to alterations in emotional sensitivity ($p=0.011$). In this study, the frequency of SARS-CoV-2 infection did not significantly differ between participants who used hormonal contraceptives and those who did not ($p=0.547$). However, the use of these contraceptives was associated with a lower frequency of fever ($p=0.032$) and dyspnea ($p=0.006$) among COVID-19-positive patients. Although this study has certain methodological limitations, it has allowed us to formulate a hypothesis regarding the relationship between the use of hormonal contraceptives and better prognosis of COVID-19. This hypothesis can be further investigated through experimental studies.

Keywords: Contraceptive. Prognosis. Hormone. SARS-CoV-2..

1. INTRODUÇÃO

Em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declarou uma pandemia pela COVID-19, uma doença ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2 (sigla do inglês que significa coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave). Atualmente, sabe-se que o SARS-CoV-2 é transmitido por inalação ou contato direto com gotículas infectadas, e os sintomas são inespecíficos, podendo ser facilmente confundido com outras doenças, sendo os mais frequentes a febre, tosse, dispneia, mialgias e fadiga (ESTEVÃO, 2020). Além disso, vem surgindo cada vez mais evidências de que os sintomas debilitantes podem ocorrer por semanas ou até mesmo meses após o diagnóstico da COVID-19, demonstrando o surgimento de sequelas nesse período de pós-infecção (WILLI et al., 2021). Sabe-se que até setembro de 2023 foram contabilizados 761,8 milhões de casos mundialmente e 6,9 milhões de óbitos acumulados (MATHIEU et al., 2020).

De acordo com um estudo realizado no Brasil, constatou-se que a maior parte dos casos está concentrada na região Sudeste, e entre o total de óbitos a maioria apresentava pelo menos um fator de risco. A cardiopatia foi a principal comorbidade e a maioria dos indivíduos tinha 60 anos ou mais, com predominância do sexo masculino (SILVA; OLIVEIRA, 2020).

Embora exista a mesma proporção de indivíduos do sexo feminino e masculino infectados, estudos demonstram que os homens são mais suscetíveis à COVID-19 grave, com maior risco de morte em relação às mulheres (SILVA et al, 2021). Uma possível explicação para essa disparidade clínica relaciona-se com fatores hormonais. Os estrogênios estimulam a resposta humoral às infecções virais, enquanto a testosterona e a progesterona promovem uma supressão imunológica das respostas imunes inatas e mediadas por células. Assim, sugere-se que os estrogênios, em particular o estradiol, mas também o estrogênio sintético, como o etinilestradiol, poderiam proteger as mulheres das complicações mais graves da COVID-19. Desse modo, o uso de medicamentos que mantêm os níveis hormonais elevados e estáveis, como o anticoncepcional hormonal combinado, poderia, portanto, desempenhar um papel protetor (GRANDI; FACCHINETTI; BITZER, 2020).

Por se tratar de um hormônio sintético presente no organismo, o uso desses contraceptivos pode causar diferentes efeitos adversos, além da modulação imunológica anteriormente citada. Dentre elas, incluem: modificações metabólicas, nutricionais, psiquiátricas, vasculares, oculares, gastrointestinais, hepato-biliares, renais/urinárias, auditivas e distúrbios no sistema nervoso central (SNC), e do sistema reprodutor (MITRE et al, 2006).

Agregado a isso, considerando o elevado número de mulheres que fazem uso do contraceptivo hormonal, os efeitos colaterais a ele relacionados, bem como o possível impacto no prognóstico de uma doença infecciosa, um estudo transversal com mulheres infectadas e não infectadas pelo SARS-CoV-2, que fazem uso do contraceptivo hormonal pode ajudar a entender a influência deste medicamento na evolução clínica da doença em mulheres. A compreensão do efeito hormonal e a discussão sobre o impacto sobre o sistema imunológico em pacientes infectados norteiam estudos experimentais e podem auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a doença ou na conduta do uso do contraceptivo hormonal por mulheres.

Assim, mediante todas essas informações apresentadas, o presente estudo teve por objetivo, avaliar os efeitos colaterais com o uso de diferentes contraceptivos hormonais, e correlacionar os diferentes métodos contraceptivos com a evolução clínica da COVID-19.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa descritiva e de corte transversal foi realizada através da aplicação de um questionário presencial e virtual, conforme aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (COPEP) da Universidade Estadual de Maringá (CAAE: 65825222.2.0000.0104).

O recrutamento das mulheres consistiu de uma busca ativa, pela pesquisadora responsável, majoritariamente no campus sede da Universidade Estadual de Maringá, de potenciais participantes. Todas as participantes que concordaram em participar voluntariamente da pesquisa foram convidadas a ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, e tiveram suas dúvidas sanadas pelos pesquisadores. Das 200 mulheres entrevistadas, 89 responderam o questionário de maneira presencial e o restante respondeu virtualmente. Não houve diferença entre a aplicação do questionário presencial e virtual.

Foram coletados dados de 200 participantes, 71 (35,5%) de mulheres que não fazem uso de contraceptivo hormonal e 129 (64,5%) de mulheres que fazem uso de algum tipo de contraceptivo hormonal. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: ser do sexo masculino, ter menos de 18 anos ou acima de 50 anos de idade; estar gestante durante a infecção por SARS-CoV-2; apresentar outras doenças durante a infecção por SARS-CoV2; apresentar tumor benigno ou maligno de mama ou ovário durante a infecção por SARS-CoV-2; fazer uso de terapia de reposição hormonal.

Os dados coletados dos questionários foram inseridos e tratados em uma planilha no Microsoft Excel (Microsoft Office Professional Plus 2016). Foi realizada uma busca da composição dos contraceptivos hormonais, por meio da consulta da bula do fármaco, para realizar as análises de correlação com os seus efeitos colaterais. As análises foram realizadas, através do software IBM SPSS Statistics (IBM, New York, USA), análises de associação pelos testes de Qui-quadrado de Pearson, Kruskal-Wallis e Mann-Whitney e para avaliar a magnitude e direção de correlações entre as variáveis foi realizado o teste Tau-b de Kendall. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média de idade das mulheres que não faziam uso de contraceptivo foi de $26 \pm 6,4$ anos e a das que faziam uso de contraceptivo hormonal foi de $26 \pm 6,2$ anos. A média de idade de início do uso destes fármacos foi de $18 \pm 2,8$ anos.

Das participantes que faziam uso do hormônio 82,2% utilizavam anticoncepcional oral e 17,8% utilizavam outros métodos anticoncepcionais. Destes 10,9% eram usuárias de DIU (dispositivo Intrauterino), 1,6% implante subdérmico, 3,9% contraceptivo injetável, 1,6% anel vaginal e 0,8% adesivo anticoncepcional. Além disso, 8,5% relataram ter utilizado mais de um método contraceptivo. Quando questionadas sobre o motivo que as levaram a fazer uso do contraceptivo hormonal, mais de 90% delas responderam que era para evitar gravidez, controlar a menstruação e o aparecimento de acne.

Foi encontrada uma associação significativamente diferente entre o uso do contraceptivo oral e a perda de libido ($p = 0,004$), quando comparado com os contraceptivos não orais. Apesar disso, a composição do contraceptivo (estrogênio ou progesterona sintéticos, isolados ou combinados) não foi correlacionada à perda de libido (Tabela 1).

Tabela 1 – Frequência de mulheres que relataram a presença do efeito colateral com o uso do contraceptivo de acordo com diferentes composições.

Efeito colateral	Contraceptivo com ES n (%)	Contraceptivo com PS n (%)	Contraceptivo com ES + OS n (%)	Valor de p
Perda de libido	13 (59,1%)	2 (33,3%)	19 (38,8%)	0,240
Inchaço das mamas	3 (13,6%)	2 (33,3%)	14 (28,6%)	0,353
Ganho de peso	6 (27,3%)	2 (33,3%)	20 (40,8%)	0,541
Sensibilidade emocional	9 (40,9%)	2 (33,3%)	16 (32,7%)	0,793
Retenção de líquido	10 (45,5%)	3 (50,0%)	20 (40,8%)	0,874

Peso nas pernas	4 (18,2%)	2 (33,3%)	11 (22,4%)	0,726
Queda de cabelo	5 (22,7%)	1 (16,7%)	9 (18,4%)	0,897
Ansiedade	5 (22,7%)	2 (33,3%)	4 (8,2%)	0,102
Cefaleia	6 (27,3%)	2 (33,3%)	14 (28,6%)	0,958
Depressão	1 (4,5%)	2 (33,3%)	1 (2%)	0,005*
Desconforto gastrointestinal	8 (36,4%)	3 (50,0%)	12 (24,5%)	0,346

* Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. ES: estrogênio sintético; PS: progesterona sintética.

A associação do contraceptivo oral com a perda de libido pode ser explicado devido à redução nos níveis de andrógenos, diminuindo a testosterona livre e biodisponível, afetando assim a libido (CIAPLINSKIENE et al., 2016). Agregado a isso, a pílula anticoncepcional oral precisa passar por toda a via digestiva para ser absorvida pelo corpo. Assim, pontua-se que usuárias desse tipo de contraceptivo, podem sofrer um grande desequilíbrio no organismo, além de estar relacionada com outras doenças que comprometem as vias digestivas como colite ulcerativa e doença de Crohn, em mulheres com histórico de tabagismo (KHALILI et al., 2013).

Os contraceptivos orais combinados já foram associados com a diminuição da diversidade da microbiota intestinal (MIHAJLOVIC et al., 2021), e um estudo desenvolvido por Li e colaboradores (2021) mostrou que diferenças nesta microbiota estão correlacionadas ao nível de desejo sexual da mulher.

Um estudo realizado por Skovlund et al. (2016) mostrou que o uso de anticoncepcionais hormonais, principalmente entre adolescentes, foi associado ao uso de antidepressivos e a um primeiro diagnóstico de depressão, sugerindo a depressão como um potencial efeito adverso do uso de contraceptivos hormonais. Áreas envolvidas com a regulação emocional, tais como amígdala e hipotálamo, podem expressar receptores de estrógeno, e estudos com animais demonstraram que tanto o estrogênio quanto a progesterona modulam a síntese de neurotransmissores associados ao humor, como a serotonina (TOFFOLETTO et al., 2014).

Além disso, no presente estudo observou-se que a sensibilidade emocional foi mais prevalente em mulheres que utilizaram o contraceptivo hormonal por menos tempo ($p = 0,011$), indicando que à maior exposição ao hormônio sintético poderia estar relacionado a maior equilíbrio emocional. No entanto, é importante destacar que diferentes combinações de contraceptivos hormonais, podem exercer efeitos diferenciados no sistema nervoso central, podendo promover a melhoria da saúde mental em algumas mulheres. Desta forma, é difícil prever o impacto do contraceptivo no humor da mulher, e tampouco sugerir que seja necessário aumentar a vigilância psiquiátrica para usuárias desses medicamentos, sendo para isso necessário mais estudos (ROBAKIS et al., 2019).

Das participantes entrevistadas 60,5% relataram terem sido diagnosticadas com a COVID-19. Entre os indivíduos que apresentaram esta doença, 70,1% relataram que já haviam sido vacinadas previamente a infecção pelo SARS-CoV-2. Um estudo desenvolvido por Costeira et al. (2021) mostrou que mulheres na menopausa, as quais apresentam níveis inferiores de estrogênio, tiveram taxa de COVID-19 mais alta do que mulheres que faziam uso de anticoncepcional oral combinado, sustentando um efeito protetor da exposição ao estrogênio durante a infecção pelo referido vírus. No entanto, no presente estudo não foi encontrada uma diferença significativa na prevalência da infecção por SARS-CoV-2 entre as mulheres usuárias e não usuárias de contraceptivos hormonais. Apesar disso, é importante lembrar que algumas mulheres podem ter sofrido uma infecção assintomática, e por isso não é possível afirmar a total ausência de correlação entre estas variáveis.

A análise da correlação do tipo de contraceptivo hormonal com os sintomas da COVID-19 está descrita na Tabela 2. Foi possível observar que a febre foi um sintoma mais frequente em participantes que não fazem uso do contraceptivo hormonal ($p=0,032$), particularmente quando o contraceptivo apresenta uma combinação de estrogênio e progesterona sintéticos.

Tabela 2 – Prevalência dos sintomas da COVID-19 em mulheres que fazem uso de contraceptivos hormonais.

Sintomas da COVID-19	Não fez uso de contraceptivo	Contraceptivo com ES n (%)	Contraceptivo com PS n (%)	Contraceptivo com ES + OS n (%)	Valor de p
Dor de garganta	15 (35,7%)	5 (33,3%)	3 (75%)	11 (45,8%)	0,395
Cefaleia	19 (45,2%)	8 (53,3%)	2 (50%)	15 (62,5%)	0,605
Dor no corpo	16 (38,1%)	3 (20%)	1 (25%)	7 (29,2%)	0,595
Artralgia	28 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,2%)	0,462
Febre	24 (57,1%)	8 (53,3%)	2 (50%)	5 (20,8%)	0,036*
Tosse	18 (42,9%)	6 (40%)	1 (25%)	11 (45,8%)	0,977
Dispneia	7 (16,7%)	5 (33,3%)	1 (25%)	4 (16,7%)	0,534
Coriza	18 (42,9%)	6 (40%)	1 (16,7%)	9 (37,5%)	0,901
Disgeusia e/ou anosmia	10 (23,8%)	6 (40%)	0 (0%)	9 (37,5%)	0,276

* Valor de $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. ES: estrogênio sintético; PS: progesterona sintética.

Altos níveis de estrogênios suprimem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), pelos macrófagos e previnem a migração de monócitos e neutrófilos, além de estimular a produção de anticorpos. A progesterona, por sua vez, reduz a produção de citocinas anti-inflamatórias pelas células T auxiliares e aumenta o número de células T

reguladoras (MAUVAIS-JARVIS; KLEIN; LEVIN, 2020). A interleucina 1 (IL-1) e IL-6 são conhecidamente citocinas pirogênicas, ou indutoras de febre, enquanto a IL-10 age como antipirético endógeno, ou inibidor da febre (LEON, 2002). Na maioria dos modelos experimentais humanos ou murinos os efeitos anti-inflamatórios do estrogênio sobre a imunidade inata incluem a supressão da produção de IL-6, IL-1 β , por monócitos e macrófagos, e o estímulo de produção de IL-4 e IL-10 (MAUVAIS-JAVIS; KLEIN; LEVIN, 2020). Dentro deste contexto, os contraceptivos hormonais cuja composição inclui o estrogênio sintético, podem exercer um efeito protetor contra o desenvolvimento da febre na COVID-19.

O tempo de uso do contraceptivo hormonal, em anos, não foi relacionado à ocorrência de dores de garganta ($p=0,267$); cefaleia ($p=0,930$); dores no corpo ($p=0,579$); dores nas articulações ($p=0,986$); febre ($p=0,348$); tosse ($p=0,215$); coriza ($p=0,638$); perda de paladar e/ou olfato ($p=0,714$); ocorrência de vômitos ($p=0,397$) ou diarreia ($p=,340$). Porém, foi encontrada uma diferença no tempo de uso do contraceptivo hormonal entre as participantes que apresentaram dispneia das que não apresentaram este sintoma ($p=0,006$). Ao se avaliar a relação entre estas duas variáveis, foi encontrada uma correlação negativa ($p=0,021$, $\text{tau}=-0,312$), indicando que a frequência de casos de dispneia foi menor em participantes que utilizaram o contraceptivo hormonal por mais tempo. Contudo, não foi possível encontrar uma associação com a dispneia quando foram analisados contraceptivos com diferentes composições. Foi observada uma tendência de associação com o contraceptivo hormonal combinado ($p=0,087$), porém, seria necessário um estudo com um número amostral maior para verificar essa associação.

Estudos mostram que o estrogênio pode conferir proteção contra lesões pulmonares através da atenuação da permeabilidade vascular e edema pulmonar e da redução da vasoconstrição pulmonar durante a hipóxia por aumentar os níveis de prostaciclina e óxido nítrico (BREITHAUPT-FALOPPA et al., 2020). Em concordância com este trabalho, um estudo desenvolvido por Speyer et al., (2005), mostrou em modelos animais que camundongos ovariectomizados perdem a proteção contra lesão pulmonar aguda, mas que esta podia ser restaurada com a reposição de estrogênio. Mais recentemente, foi demonstrado que o estrogênio regula positivamente o receptor Mas (MasR), envolvido com vasodilatação, e isto contribui para a prevenção da lesão pulmonar aguda (ERFINANDA et al., 2020).

Entretanto, apesar do efeito protetor contemplado ao hormônio, devido à relação com menor índice de febre e dispneia, na COVID-19, é importante salientar que o contraceptivo hormonal também pode apresentar efeitos negativos, a longo prazo. Pesquisas apontam que a trombose atrelada à COVID-19 vem se tornando uma complicação recorrente em pacientes

internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) (FARIAS; ALVARENGA; SOUZA, 2021). Cabe salientar que o etinilestradiol, hormônio que compõe a maioria dos anticoncepcionais hormonais, induz alterações significativas no sistema de coagulação. Esses hormônios atuam diretamente na parede vascular influenciando mudanças nos fatores que estimulam a disfunção endotelial. Essas transformações são favoráveis ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos como acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) (SOUSA; ALVARES, 2018).

Entendendo isso, pode-se pontuar que o uso contínuo do contraceptivo hormonal, após infecção pelo SARS-CoV-2 pode estar associado a complicações da doença, de modo que o hormônio não pode ser associado apenas como um fator de proteção. No entanto, como as evidências sugerem que pode haver pouca ou nenhuma chance de hospitalização ou uma pequena diminuição, e pouco ou nenhum efeito nas chances de mortalidade para usuárias de contraceptivos hormonais com COVID-19, a Sociedade Italiana de Contracepção recomendou que as usuárias continuassem a administração do medicamento (CAGNACCI; LONDERO; XHOLI, 2022). Recomendação esta concordante com as estabelecidas pela Sociedade Coreana de Contracepção e Saúde Reprodutiva, desde que a paciente apresente COVID-19 com gravidade leve a moderada, devendo suspender a medicação se estiverem gravemente doentes ou com sintomas persistentes da COVID-19 (LEE et al., 2022).

Observou-se também que embora tenha sido encontrada uma associação significativa do contraceptivo hormonal com o tipo de hormônio presente no anticoncepcional (Tabela 1), em virtude do baixo número de indivíduos analisados, estudos complementares são fundamentais para a melhor compreensão desta associação.

4. CONCLUSÕES

Pode-se concluir que o uso de contraceptivo hormonal durante a pandemia da COVID-19 pode apresentar diferentes efeitos no organismo humano, podendo ser estes positivos ou negativos. Estes efeitos podem sofrer influência de inúmeros outros fatores como individualidade genética e estilo de vida, cuja combinação contribui com o resultado benéfico ou não para o organismo. Portanto, os resultados deste estudo dão embasamento para o planejamento de estudos experimentais e melhor compreensão do papel do contraceptivo hormonal no prognóstico da COVID-19. Além disso, compreender o efeito deste medicamento, no âmbito desta doença pode assistir a conduta médica quanto à orientação de suas pacientes, quanto ao uso do contraceptivo hormonal, particularmente durante e após a infecção pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

- ANTONIO, M. V. DO N. et al. Tempestade de citocinas na COVID-19. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 20 jul. 2020.
- BREITHAUPT-FALOPPA AC, CORREIA CJ, PRADO CM, STILHANO RS, URESHINO RP, MOREIRA LFP. 17beta-Estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection. **Clinics (Sao Paulo)**. 2020.
- CAGNACCI A, LONDERO AP, XHOLLI A. COVID-19 and hormonal contraception. **Case Rep Womens Health**. 2022 Apr;34:e00389. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00389. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35096531; PMCID: PMC8788094.
- ČIAPLINSKIENĖ, L.; ZILAITIENE, B.; VERKAUSKIENE, R.; ZALINKEVICIUS, R.; BUMBULIENE, Z.; VANAGIENE, V.; BITZER, J. The effect of a drospirenone-containing combined oral contraceptive on female sexual function: a prospective randomised study. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 21, n. 5, p. 395–400, 2 set. 2016.
- COSTEIRA, R.; LEE, K.A.; MURRAY, B.; CHRISTIANSEN, C.; CASTILLO-FERNANDEZ, J.; NI-LOCHLAINN, M.; CAPDEVILA-PUJOL, J.; MACFARLANE, H.; KENNY, L.C.; BUCHAN, I.; WOLF, J.; RYMER, J.; OURSELIN, S.; STEVES, C.J.; SPECTOR, T.D.; NEWSON, L.R.; BELL, J.T. Estrogen and COVID-19 symptoms: associations in women from the COVID Symptom Study. **PLoS One**, v.16, 2021.
- ERFINANDA L, RAVINDRAN K, KOHSE F, GALLO K, PREISSNER R, WALTHER T, et al. Estrogen-mediated upregulation of the Mas receptor contributes to sex differences in acute lung injury and lung vascular barrier regulation. **Eur Respir J**, 2020;
- ESTEVÃO, A. Covid-19. **Acta Radiológica Portuguesa**, v. 32, n. 1, p. 5-6, 2020.
- FARIAS, C. P.; ALVARENGA, V. M.; SOUZA, M. C. A. DE. Trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19:: revisão integrativa da literatura. **Revista de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 20–25, 16 nov. 2021.
- GRANDI, G.; FACCHINETTI, F.; BITZER, J. The gendered impact of coronavirus disease (COVID-19): do estrogens play a role? **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 25, n. 3, p. 233 – 234, 2020.
- KAU, A.L.; AHERN, P.P.; GIFFIN, N.W.; GOODMAN, A.L.; GORDON, J.I. Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. **Nature**, v. 474, n.7351, p. 327-336. Jun. 2011.
- KHALILI, H.; HIGUCHI, L.; ANATHAKRISHNAN A.; RICHTER J.; FESKANICH D.; FUCHS C.; CHAN A. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 62, n. 8, p. 1153–1159, ago. 2013.
- LEE, J. H.; SONG, J. Y.; YI, K. W.; KIM, J. J.; HWANG, K.R.; SHIN, J.H.; LEE, J.Y.; CHAE, H.D. Contraception in the COVID-19 pandemic: **recommendations from the Korean society of contraception and reproductive health**, v. 65, n. 2, p. 125-132, 2022.

LEON, L.R. Invited review: cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice, **J Appl Physiol**, v. 92, p. 2648-2655, 2002.

LI, G., FAN, Y., LAI, Y., HAN, T., LI, Z., ZHOU, P., PAN, P., WANG, W., HU, D., LIU, X., ZHANG, Q., WU, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, 92(4), 424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>

LI, G.; LI, W.; SONG, B.S.; WANG, C.; SHEN, Q.; LI, B.; TANG, D.; XU, C.; GENG, H.; GAO, Y.; WANG, G.; WU, H.; ZHANG, Z.; XU, X.; ZHOU, P.; WEI, Z.; HE, X.; CAO, Y. Differences in the gut microbiome of women with and without hypoactive sexual desire disorder: case control study. **J Med Internt Res**, v. 23, n. 2, e25342, 2021.

MATHIEU, E.; RITCHIE, H.; RODÉS-GUIRAO, L.; APPEL, C.; GIATTINO, C.; HASELL, J.; MACDONALD, B.; DATTANI, S.; BELTEKIAN, D.; ORTIZ-OSPINA, E.; ROSER, M. Coronavirus Pandemic (COVID-19). **OurWorldInData.org**. 2020.

MAUVAIS-JARVIS, F.; KLEIN, S. L.; LEVIN, E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes, **Endocrinology**, v. 161, n. 9, bqaa127, 2020.

MIHAJLOVIC, J.; LEUTNER, M.; HAUSMANN, B.; KOHL, G.; SCHWARTZ, J.; ROVERER, N.S.; LOBO, P.; MARUSZCZAK, K.; BASTIAN, M.; KAUTZKY-WILLER, A.; BERRY, D. Combined hormonal contraceptives are associated with minor changes in composition and diversity in gut microbiota of healthy women. **Environmental Microbiology**, v. 23, n. 6, p. 3037-3047, 2021.

MIRTALEB, M. S. et al. Potential therapeutic agents to COVID-19: An update review on antiviral therapy, immunotherapy, and cell therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, p. 111518, 1 jun. 2021.

MITRE, E. I.; FIGUEIRA, A. S.; ROCHA, A. B.; ALVES, S. M. C. Avaliações audiométrica e vestibular em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, p. 350–354, jun. 2006.

ROBAKIS T, WILLIAMS KE, NUTKIEWICZ L, RASGON NL. Hormonal Contraceptives and Mood: Review of the Literature and Implications for Future Research. **Curr Psychiatry Rep**. 2019 Jun 6;21(7):57. doi: 10.1007/s11920-019-1034-z. PMID: 31172309.

SILVA, D. F. DA; OLIVEIRA, M. L. C. DE. Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos. **Comun. ciênc. saúde**, 2020.

SILVA, M. V. R.; CASTRO, M. V.; PASSOS-BUENO, M. R.; OTTO, P. A.; NASLAVSKY, M. S.; ZATZ, M. Men are the main COVID-19 transmitters: lessons from couples. **MedRxiv**, 2021.

STAUB, K.; SCHLAGENHAUF, P. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 40, p. 101995, 2021.

SKOVLUND, C.W.; MORCH, L.S.; KESSING, L.V.; LIDEGAARD, O. Association of hormonal contraception with depression, **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 11, p. 1154-1162, 2016.

SOUSA IC, ÁLVARES AC. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, 2018; 7 (1): 54-65.

SPEYER CL, RANCILIO NJ, MCCLINTOCK SD, CRAWFORD JD, GAO H, SARMA JV, et al. Regulatory effects of estrogen on acute lung inflammation in mice. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 288, n. 4, p. C881-90, 2005.

TAKAHASHI, T.; ELLINGSON, M.K.; WONG, P.; ISRAELOW, B.; LUCAS, C.; KLEIN, J.; SILVA, J.; MAO, T.; OH, J.E.; TOKUYAMA, M.; LU, P.; VENKATARAMAN, A.; PARK, A.; LIU, F.; MEIR, A.; SUN, J.; WANG, E.Y.; CASANOVAS-MASSANA, A.; WYLLIE, A.L.; VOGELS, C.B.F.; EARNEST, R.; LAPIDUS, S.; OTT, I.M.; MOORE, A.J.; TEAM YALE, IMPACT. RESEARCH; SHAW, A.; FOURNIER, J.B.; ODIO, C.D., FARHADIAN, S.; DELA-CRUZ, C.; GRUBAUGH, N.D.; SCHULZ, W.L.; RING, A.M.; KO, A.L.; OMER, S.B.; IWASAKI, A. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. **Nature**, v. 588, p. 315–320, 2020.

TOFFOLETTO, S.; LANZENBERGER, R.; GINGNELL, M.; SUNDSTROM POROMAA, I.; COMASCO, E. Imagem funcional emocional e cognitiva dos efeitos do estrogênio e progesterona no cérebro humano feminino: uma revisão sistemática. **Psiconeuroendocrinologia**. 2014;50:28–52.

WILLI S., LUTHOLD R., HUNT A., HANGGI N.V., SEJDIU D., SCAFF C., BENDER N., STAUB K., SCHLAGENHAUF P. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systemic review. **Travel. Med. Infect. Dis.** 2021;40:101995. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.101995.