



MENOPAUSA EM TEMPOS DE PANDEMIA COVID-19

MENOPAUSE IN TIMES OF PANDEMIC COVID-19

Bruna Fernandes da Silva¹, Carolina Silva Maciel¹, Letícia Margon Manzini de Souza¹, Luciano Azevedo Duarte²

¹Graduandas de Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC; ²Graduado em Fisioterapia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Especialista em Anatomia Humana pela FAESA (ES), Mestre em Ensino de Ciências da Saúde e do Ambiente no Centro Universitário Anhanguera de Niterói. Professor do Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC.

RESUMO

A menopausa constitui uma gama de transformações significativas sob os pontos de vista fisiológico, social e emocional. Não obstante, as manifestações desse fenômeno se dão de várias formas, sob os diversos aspectos. Este estudo teve por objetivo apresentar uma revisão integrativa da literatura científica nacional e internacional sobre as relações entre os aspectos fisiológicos envolvidos na menopausa com o COVID-19. Constatou-se a existência de uma resposta imune mais eficiente em relação ao vírus do Covid-19 em mulheres, mas que se torna menor com a menopausa, além do efeito protetor gerado pelo estrogênio, por estimular a resposta humoral a infecções virais. Também ficou evidente que a diminuição natural do estrogênio durante a menopausa causa alterações fisiológicas, o que gera sinais e sintomas, muitas vezes relacionados com alimentos fitoestrogênicos, que podem atenuar tais modificações.

Palavras-chave: Climatério, Mulheres, Coronavírus, Hormônios.

ABSTRACT

Menopause is a range of significant changes from a physiological, social and emotional point of view. Nevertheless, the manifestations of this phenomenon occur in several ways, under different aspects. This study aimed to present an integrative review of the national and international scientific literature on the relationships between the physiological aspects involved in menopause with COVID-19. The existence of a more efficient immune response to the Covid-19 virus in women was found, but it became lower with menopause, in addition to the protective effect generated by estrogen by stimulating the humoral response to viral infections. It was also evident that the natural decrease in estrogen during menopause causes physiological changes, generating signs and symptoms, which are often related to phytoestrogenic foods that can mitigate such changes.

Keywords: Climacteric, Women, Coronavirus, Hormones.



INTRODUÇÃO

A menopausa é a interrupção fisiológica ou iatrogênica da menstruação (amenorreia) devido à diminuição da função ovariana. As manifestações podem incluir ondas de calor, suores noturnos, distúrbios do sono e síndrome geniturinária da menopausa (sinais e sintomas devido à deficiência de estrogênio, como atrofia vulvovaginal) (BEERS, 2017).

Monteleone et al. (2018) declaram que os sintomas da menopausa podem ser angustiantes, principalmente quando as mulheres têm papéis importantes na sociedade, dentro da família e no local de trabalho. Mudanças hormonais que começam durante a transição da menopausa afetam muitos sistemas biológicos. Conseqüentemente, os sinais e sintomas da menopausa incluem doenças relacionadas ao sistema nervoso central. Podem ocorrer: alterações metabólicas, de peso, cardiovasculares e musculoesqueléticas; urogenital, atrofia de pele e disfunção sexual. A base fisiológica dessas manifestações está emergindo como complexo e relacionado, mas não limitado à privação de estrogênio. Resultados gerados principalmente por estudos longitudinais da população demonstraram que fatores étnicos, geográficos e individuais afetam a prevalência e a gravidade dos sintomas. Ademais é de grande importância para a clínica. Na prática, as pesquisas mais recentes destacaram como certos sintomas da menopausa podem ser associados ao aparecimento de outros distúrbios e, portanto, podem servir como preditores de riscos à saúde em mulheres na pós-menopausa.

O grande número de estudos realizados nas últimas décadas em mulheres vivenciando a menopausa sublinham a necessidade de acompanhar mais consistentemente os parâmetros de saúde nesta fase e de promover um estilo de vida saudável. As mudanças de hábitos na prática de cuidados de saúde devem começar antes da transição da menopausa, pois, assim, o combate ao surgimento de fatores de riscos cardiovasculares possivelmente reduzirá o quadro sintomatológico incômodo. Faz-se necessário, também, para profissionais médicos, considerarem o lar, a ocupação da mulher, o ambiente em que vive e sua etnia, já que esses fatores afetam profundamente sua experiência na menopausa. Embora o manejo dos sintomas através de terapia farmacológica ou cognitivo-comportamental sejam abordagens que podem melhorar a qualidade de vida no curto prazo, a longo

prazo, serão necessárias pesquisas futuras para desenvolver estratégias para modificar os riscos à saúde, que muitas vezes são intensificados pela perda da função dos ovários, a longo prazo.

Um aspecto muito importante a se destacar é a diminuição da eficiência do sistema imune na menopausa. Esta, pode ser explicada devido às flutuações hormonais durante esse período, levando à diminuição dos níveis de estrogênio no organismo das mulheres, o que as torna mais suscetíveis a processos flogísticos decorrentes da contaminação viral por Covid-19.

Este estudo teve por objetivo apresentar uma revisão integrativa da literatura científica nacional e internacional sobre as relações entre os aspectos fisiológicos envolvidos na menopausa com o COVID-19.

MATERIAS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica, nacional e internacional, com utilização de uma abordagem exploratória qualitativa, uma vez que ela contribui para o processo de sistematização e análise dos resultados, visando a compreensão de determinado tema, a partir de outros estudos independentes.

A estratégia de identificação e seleção dos estudos foi a busca de publicações indexadas em diversas plataformas no período do mês de junho do ano de 2020. Foram adotados os seguintes critérios para seleção dos artigos: todas as categorias de artigo (original, revisão sistemática, etc.); artigos com textos completos disponíveis para análise; aqueles publicados nos idiomas português e inglês que contivessem em seus títulos e/ou resumos os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): Menopausa, pandemia, Covid-19, hormônios, estrogênio. Dos 15 artigos obtidos, procedeu-se à leitura minuciosa de cada artigo, destacando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo, a fim de organizar os dados.

Seguindo os critérios de inclusão, os estudos foram selecionados para análise, os quais são referenciados no presente texto.

1 MENOPAUSA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o climatério corresponde ao período de vida de uma mulher entre o final da fase reprodutiva até a senilidade.

Em geral, varia dos 40 aos 65 anos. Nesse período ocorre a menopausa, que é definida como a interrupção permanente da menstruação e reconhecida após 12 meses consecutivos de amenorreia. No climatério ocorre a diminuição da fertilidade e gradualmente, o declínio da produção de estradiol pelo ovário, embora mantenha certo equilíbrio hormonal pela maior produção de androgênios e sua conversão periférica em estrogênio. A menopausa precoce acontece quando se estabelece antes dos 40 anos de idade, e tardia, após os 55 anos (FEBRASGO, 2010).

A menopausa é uma transição fisiológica normal, em que a função ovariana diminui, podendo causar incômodos, como ondas de calor ou secura vaginal. A atenção da mídia a recentes ensaios clínicos de tratamentos para sintomas da menopausa forneceu às mulheres uma grande quantidade de informações, algumas contraditórias. Isso torna desafiador para os pacientes entenderem quais opções de tratamento são disponíveis, eficazes e seguras. No passado, médicos geralmente prescreviam hormonioterapia, enquanto agora eles prescrevem cada vez mais medicamentos para tratar sintomas específicos. Dezenas de medicamentos, dominados por formulações hormonais, são disponíveis para tratar os sintomas da menopausa. Ao aconselhar pacientes, os médicos devem entender os benefícios e riscos de terapia hormonal e tratamentos alternativos (HILL; HILL, 2010).

1.1 Fisiologia

De acordo com Monteleone et al. (2018), a fisiologia dos sintomas da menopausa surgem da falha da função dos ovários devido à depleção dos folículos ováricos. Esse processo envolve uma série de alterações hormonais ao longo de anos, um período conhecido como transição da menopausa, começando com o declínio dos níveis de inibina B, resultando em um decréscimo em sua ação de *feedback* negativo sobre o hormônio folículo-estimulante (FSH) da hipófise. Com o aumento no FSH, tem-se níveis de seguimento, promovendo aumentos irregulares na secreção de estradiol. Esse momento caracteriza-se por um aumento seguido de queda no estradiol, sendo esses níveis observados durante a fase lútea, assemelhando-se ao da fase folicular, mas sobreposta na fase lútea, bem como diminui na secreção de progesterona. Esse aumento dos níveis de estradiol parecia ser desencadeado por elevação, a longo prazo, dos níveis de FSH na fase folicular e níveis mais baixos de inibina B no início dos ciclos. Assim, a produção de estradiol associada à estimulação do desenvolvimento folicular é exacerbada pelo aumento

do FSH e do hormônio luteinizante (LH) em resposta à diminuição do *feedback* negativo na liberação de FSH-LH da hipófise devido à perda de inibina B e progesterona. Eventualmente, os ovários são menos responsivos à estimulação da gonadotrofina durante a perimenopausa, levando à produção reduzida de estradiol. Por sua vez, a estimulação do LH é embotada e insuficiente para provocar ovulação. A anovulação leva à perda da produção de progesterona. Por outro lado, os ovários pós-menopausa continuam a contribuir substancialmente para os níveis circulantes de testosterona por anos. Além disso, as concentrações séricas de androgênios suprarrenais em mulheres na meia-idade podem variar e transitoriamente aumentarem na transição tardia da menopausa. Em particular, um aumento nas concentrações séricas médias de sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) ocorre na maioria das mulheres entre a transição menopausa precoce e estágios iniciais da pós-menopausa. Esse ambiente hormonal em mudança produz uma cascata de doenças relacionadas ao SNC periférico de gravidade variável para uma quantidade imprevisível de tempo.

2 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES DA MENOPAUSA

A menopausa é vivenciada por 1,5 milhão de mulheres a cada ano e normalmente envolve sintomas problemáticos, incluindo transtornos vasomotores, secura vaginal, diminuição da libido, insônia, fadiga e artralgia. Nesse período, as mulheres podem desenvolver sintomas depressivos e dificuldades cognitivas, que são mais sutis e ligadas aos hormônios. Depressão e comprometimento cognitivo podem também agravar a carga de doenças médicas para o envelhecimento da população feminina (SANTORO et al., 2016).

2.1 Sintomas Vasomotores

Segundo os mesmos autores, ondas de calor estão presentes em até 55% das mulheres, mesmo antes do início da irregularidade menstrual, que define o início da menopausa e sua incidência, e a gravidade intensifica-se à medida que as mulheres atravessam a menopausa, atingindo o pico na transição tardia e diminuindo nos próximos anos. A média de duração das ondas de calor é de cerca de 5,2 anos. No entanto, sintomas de menor intensidade podem estar presentes por um período mais longo. Aproximadamente 25% das mulheres continuam a ter ondas

de calor até 5 anos ou mais após a menopausa. A teoria mais acessível mostra que existe uma redefinição e estreitamento do sistema termorregulador em associação com flutuações ou perda da produção de estrogênio. No passado, as ondas de calor eram consideradas relacionadas unicamente com a retirada de estrogênio; no entanto, não há alteração aguda no estradiol durante uma onda de calor.

O estrogênio sistêmico (oral, vaginal, transdérmico) é o tratamento mais eficaz para os sintomas vasomotores da menopausa, reduzindo ondas de calor em 50-100% dentro de 4 semanas. Mulheres que possuem o útero intacto, que tomam estrogênio sistêmico, também devem tomar um progestogênico para reduzir o risco de hiperplasia do endométrio e adenocarcinoma. As formulações transdérmicas são tão eficazes quanto os estrogênios orais na redução dos sintomas vasomotores e podem ser mais seguras (CHAPMAN, 2019).

Estrogênios conjugados/bazedoxifeno (Duavee) combinam o estrogênio conjugado com bazedoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio. O bazedoxifeno estimula os receptores de estrogênio ósseo e tem efeitos antagônicos na mama e no útero. O estrogênio conjugado/bazedoxifeno é rotulado para o tratamento de sintomas vasomotores moderados a graves, associados à menopausa e prevenção da osteoporose pós-menopáusia (JOHNSON; HAUCK 2016).

Todos os medicamentos usados para tratar sintomas vasomotores devem ser iniciados no nível mais baixo de dosagem e aumentados, se necessário, depois de oito semanas. Embora dosagens mais baixas possam levar até oito semanas para atingir a eficácia máxima, começando com uma dose mais baixa diminuem-se os efeitos adversos, como sensibilidade mamária e sangramento uterino (HILL; HILL 2010).

2.2 Dieta e Sintomas Vasomotores

Alimentos ricos em fitoestrogênio, como a soja, podem estar associados a doenças vasomotoras menos frequentes/graves nos sintomas da menopausa (VMS), embora as evidências sejam limitadas. Investiga-se, assim, as associações entre o consumo de produtos de soja e leite de soja e a frequência e gravidade do VMS. Embora a menopausa seja um fenômeno inevitável em um ciclo de vida da mulher, a frequência e gravidade do VMS mostram variações. Os VMS são relatados por cerca de 75% das mulheres na pós-menopausa em todo o mundo e uma minoria relata sintomas graves. Desta forma, as evidências indicam que o consumo

frequente de produtos de soja (por exemplo, grãos de soja, tofu e tempeh), como parte da dieta usual, pode estar associado a um risco reduzido de VMS subsequente. No entanto, o consumo frequente de soja e leite de soja não parecia estar associado ao VMS subsequente (CADE et al., 2019).

2.3 Atrofia Vulvovaginal

Os tecidos urogenitais são sensíveis ao estrogênio e as flutuações do estrogênio que ocorrem durante a transição da menopausa, seguidos por baixos níveis sustentados após a menopausa, podem tornar esses tecidos frágeis e causar sintomas angustiantes. Cerca de 27% a 60% das mulheres relatam sintomas moderados a graves de secura vaginal ou dispareunia associados à menopausa. Além da atrofia vaginal, o estreitamento e o encurtamento da vagina e do prolapso uterino também podem ocorrer, levando a altas taxas de dispareunia. A terapia hormonal da menopausa (THM) é um tratamento eficaz da atrofia vaginal e secura. Para esse fim, o estrogênio sistêmico ou vaginal pode ser usado, embora aplicado localmente o estrogênio é recomendado e pode ser administrado em doses muito baixas. Mulheres que apresentam sintomas de atrofia urogenital necessitam de tratamentos a longo prazo (SANTORO et al., 2016).

2.4 Distúrbios do Sono e Insônia

As mulheres relatam mais problemas para dormir quando entram na menopausa. Até 25 minutos de sono por noite podem ser perdidos nos últimos anos reprodutivos. O comprometimento da qualidade do sono está associado às alterações hormonais relativas à transição da menopausa e com o envelhecimento. Na pós-menopausa, mais de 50% das mulheres relatam distúrbios do sono. As alterações hormonais por si só não fornecem explicação completa para a relação entre dificuldade do sono e menopausa. Consistente com esse conceito é o fato de que os hormônios nem sempre são bem-sucedidos no tratamento de problemas de sono na meia-idade e, além disso, hábitos de higiene do sono e problemas de humor crônicos contribuem ainda mais para os problemas do sono (SANTORO et al., 2016).

Além disso, os usos de estrogênios conjugados/bazedoxifeno resultam em melhorias estatisticamente significativas no funcionamento sexual, relacionando

qualidade de vida na menopausa, qualidade do sono e satisfação com o tratamento. Melhorias na qualidade do sono e qualidade de vida são semelhantes àqueles observados com estrogênios conjugados/medroxiprogesterona (JOHNSON; HAUCK 2016).

3 DEPRESSÃO E MENOPAUSA

Os estrógenos têm efeitos neuroprotetores e antidepressivos. Contudo, maior exposição a estrógenos endógenos, expressa em idade mais avançada na menopausa e maior período reprodutivo, está associada a um menor risco de depressão mais tarde na vida. As mulheres com maior risco de depressão devido a menopausa poderiam se beneficiar de intervenção psiquiátrica ou terapias baseadas em estrogênio, o que pode ser útil no cenário clínico. Desta forma, sugere-se um efeito potencialmente protetor de aumento da duração da exposição a estrógenos endógenos como avaliados na menopausa, bem como pela duração do período reprodutivo. Assim, associa-se a deficiência de estrogênio na fisiopatologia da depressão tardia. Quando se faz a avaliação da depressão por meio psiquiátrico, esses achados podem ter um efeito clínico significativo, permitindo a identificação de um grupo de mulheres em risco de depressão que podem se beneficiar do monitoramento psiquiátrico ou de terapias baseadas em estrogênio. Com base nesses dados, os profissionais de saúde e planejadores de políticas de saúde podem reconhecer a extensão da depressão no grupo da menopausa e planos para realizar o tratamento (GEORGAKIS et al., 2016).

4 COVID-19

Segundo Scully, Haverfield e Ursin (2020), a pandemia do COVID-19, causada pelo surgimento de doenças respiratórias agudas graves e síndrome coronavírus 2 (SARS-CoV-2), resultou em milhões de infecções e centenas de milhares de mortes no mundo todo.

O principal culpado proposto para COVID-19 é o intenso processo inflamatório – uma resposta imune aumentada e tempestade de citocinas – prejudicando severamente o tecido pulmonar e tornando as condições de alguns pacientes graves o suficiente para exigir ventilação assistida (AL-LAMI; URBAN; VOLPI, 2020).

5 COVID-19 E DIFERENÇA SEXUAL

As diferenças entre os sexos na resposta à inflamação podem ser atribuídas, pelo menos em parte, aos hormônios esteroides sexuais. Além disso, a diminuição associada à idade, desses hormônios, pode mediar aumentos pró-inflamatórios em adultos mais velhos, podendo elevar seu risco de resultados adversos do COVID-19. Hormônios sexuais podem atenuar a resposta à inflamação e fornecer potencial terapêutico promissor para pacientes com COVID-19. Em geral, o sistema imune em mulheres responde de forma mais eficiente aos patógenos, produzindo quantidades maiores de interferons e anticorpos; entretanto, esse efeito protetor - mediado principalmente pelo estrogênio – é atenuado em mulheres na pós-menopausa. Para o coronavírus, em particular, as mulheres têm demonstrado uma vantagem de sobrevivência consistente sobre os homens. As diferenças sexuais na inflamação foram atribuídas a vários fatores. Embora a maioria dos genes reguladores imunes seja codificada por cromossomos X, resultando na resposta imunológica geralmente mais forte das mulheres, postula-se que a diferença na resposta inflamatória seja amplamente motivada pelo sexo (AL-LAMI, URBAN e VOLPI 2020).

Ainda Al-Lami, Urban e Volpi (2020), ao avaliar as disparidades de taxa de mortalidade por casos de COVID-19 por sexo, é importante considerar fatores. A maior taxa de mortalidade masculina pode ser causada, em parte, por sua elevada taxa de tabagismo, o que aumenta a vulnerabilidade dos tecidos pulmonares a infecções virais e outros fatores de estilo de vida, que elevam taxas de doenças cardiovasculares subjacentes.

5.1 Covid- 19 e Comportamento Sexual Feminino

Segundo Yuksel e Ozgor (2020), quando se associa o efeito da pandemia de COVID-19 no comportamento sexual feminino, a frequência média de relações sexuais aumentou significativamente durante pandemia em comparação com 6 a 12 meses anteriores. Antes da pandemia, participantes desejavam engravidar, enquanto que durante a pandemia diminuiu. Por outro lado, o uso de contraceptivos durante a pandemia diminuiu entre os participantes em comparação com os anteriores. Os distúrbios menstruais eram mais comuns durante a pandemia do que antes. Assim, o presente estudo demonstrou que o sexo das mulheres, o desejo sexual e frequência das relações sexuais aumentaram significativamente durante a

pandemia de COVID-19, enquanto a qualidade de vida sexual foi significativamente reduzida. Além disso, a pandemia está associada à diminuição da intenção de engravidar, diminuição da contracepção e aumento de distúrbios menstruais. Esses resultados devem ser apoiados por futuras pesquisas randomizadas prospectivas.

6 COVID-19 E RELAÇÃO HORMONAL

Embora os dados por sexo do COVID-19 mostrem números iguais de casos entre homens e mulheres, parece haver diferenças sexuais na taxa de mortalidade e vulnerabilidade à doença: mais homens do que mulheres estão morrendo. Explora-se o papel potencial dos estrógenos nesse impacto de gênero no COVID-19. Os estrógenos estimulam a resposta humoral a infecções virais, enquanto a testosterona e a progesterona fornecem uma supressão imunológica das respostas imunes inatas e mediadas por células. Há hipótese de que os estrógenos, em particular o estradiol, mas também o estrogênio sintético, como o etinilestradiol, poderiam proteger as mulheres das complicações mais graves do COVID-19. O uso de medicamentos que mantêm os níveis hormonais altos e estáveis, como contraceptivos hormonais combinados, poderia, portanto, desempenhar um papel protetor. Esses benefícios potenciais superam o risco trombótico na saúde das mulheres. Conforme declarado pela Organização Mundial da Saúde, todos os métodos modernos de contracepção foram seguros de usar durante a pandemia de COVID-19 (GRANDI et al., 2020).

DISCUSSÃO

De acordo com Scully, Haverfield e Ursin (2020), o sexo biológico humano desempenha um papel fundamental nos resultados heterogêneos de COVID-19. Afeta as respostas imunes inatas e adaptativas aos antígenos próprios e estranhos, resultando em diferenças sexuais na autoimunidade, bem como nas respostas a infecções e vacina. O gênero, definido como masculino, feminino ou intersexo com base no complemento do cromossomo sexual, nos tecidos reprodutivos (ovários ou testículos) e nas concentrações de hormônios esteroides sexuais (estrogênio, progesterona e testosterona), é uma característica biológica multidimensional, que molda a patogênese das doenças infecciosas. Dessa forma, estrogênios, progesterona e a testosterona têm efeitos diretos sobre a função das células

imunológicas. Dados relacionados à COVID-19 têm demonstrado resultados mais favoráveis para mulheres adultas.

Já Grandi, Facchinetti e Bitzer (2020) relatam que os estrogênios estimulam a resposta humoral às infecções virais, enquanto a testosterona e a progesterona fornecem uma supressão imunológica das respostas imunológicas inatas e mediadas por células. Levanta-se a hipótese de que os estrogênios, em particular o estradiol, mas também o estrogênio sintético, como o etinilestradiol, poderiam proteger as mulheres das complicações mais sérias do COVID-19.

Quando se relaciona com mulheres na menopausa, elas têm uma diminuição do hormônio estrogênio, minimizando esse fator protetor. Tendo em vista o tema recente, existem poucas publicações sobre o assunto e que comprovem, de fato, essa correlação, sendo os estudos atuais considerados como hipóteses, dando margem a pesquisas futuras, principalmente no âmbito de estudos de coorte.

CONCLUSÃO

As evidências obtidas nos estudos analisados mostram que a influência da menopausa no comportamento sexual das mulheres é repleta de complexidades. Estudos apontam que esse período, geralmente associado ao envelhecimento, é referente às mudanças físicas e sexuais devido às alterações hormonais, principalmente pela queda do estrogênio. O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise demonstrando que a deficiência de estrogênio que ocorre na menopausa gera principalmente sintomas vasomotores, distúrbios do sono, alterações de humor (que pode gerar depressão) e alterações anatômicas vulvovaginais. A dieta rica em alimentos que possuem fitoestrogênio, como por exemplo a soja, está diretamente relacionada aos sintomas da menopausa, principalmente com a redução dos sintomas vasomotores. Associando a menopausa com o cenário atual da pandemia do Covid-19, há hipóteses de que o estrogênio seria um fator protetor para as mulheres contra essa infecção viral. Assim, essa revisão demonstra resultados significativos, porém de forma limitada, do tema em questão. Enfatiza-se, também, a necessidade de realização de novos estudos com metodologias mistas de coleta de dados para expandir as informações sobre o possível efeito protetor do estrogênio contra o Covid-19 e enriquecer a compreensão e a prática clínica sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

- AL-LAMI, R. A.; URBAN, R. J.; VOLPI, E. Sex hormones and novel corona virus infectious disease (COVID-19). **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 8, p. 1710-1714, 2020.
- BEERS, M. H. **Manual Merck: diagnóstico e tratamento**. 19. ed. São Paulo: Roca, 2017.
- CADE, J. E; CHUNG, H. F.; DUNNERAM, Y. Soy intake and vasomotor menopausal symptoms among midlife women: a pooled analysis of five studies from the InterLACE consortium. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, p. 1501–1511, 2019.
- CARROL, D. G.; PHARM, D. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. **American Family Physician**, v. 73, n. 3, 2006.
- CHAPMAN, J. S. Estradiol/progesterone (bijuva) for menopausal vasomotor symptoms. **JAMA**, v. 322, n.12, sept., p. 1206-1207, 2019.
- DAVIS, S. R.; LAMBRINOUDAKI, I.; LUMSDEN, M. Menopause. **Nature**, v.1, 2015.
- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Manual de orientação em climatério**. São Paulo: FEBRASGO, 2010. 220 p.
- GEORGAKIS, M. K.; THOMOPOULOS, T. P.; DIAMANTARAS, A. Association of age at menopause and duration of reproductive period with depression after menopause: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 2, p. 139-149, 2016.
- 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.
- HILL, D. A.; CRIDER, M.; HILL, S. R. Hormone therapy and other treatments for symptoms of menopause. **American Family Physician**, v. 94, n. 11, p. 884-889, 2016.
- HILL, D. A.; HILL, S. R. Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms. **American Family Physician**, v. 82, n. 7, p. 801-807, 2010.
- JOHNSON, K.; HAUCK, F. Conjugated estrogens/bazedoxifene (duavee) for menopausal symptoms. **American Family Physician**, v. 93, n. 4, p. 307-314, 2016.
- MONTELEONE, P.; MASCAGNI, G.; GIANNINI, A. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, p. 199-215, 2018.

SANTORO, N.; EPPERSON, C. N.; MATHEWS, S. B. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 44, n.3, p. 497-515, 2015.

SCULLY, E. P.; HAVERFIELD, J.; URSIN, R. L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. **Nature**, 11 de jun. de 2020.

SCULLY, E. P.; HAVERFIELD, J.; URSIN, R. L.; TANNENBAUM, C.; KLEIN, S. L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, p. 442-447, 2020.

SPEER, L. Transdermal Estrogen and progestogen most effective to reduce menopausal vasomotor symptoms. **American Family Physician**, v. 96, n. 11, 2017.

YUKSEL, B.; OZGOR, F. Effects of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 150, p. 98-102, 2020.