

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS – FEF
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS - FIFE**

**IANCA SILVA GIMENES
MAYRA CRISTINA FAVERO
MILENA ESTEFANI GAROFALO**

**RISCO DE TROMBOSE VENOSA ASSOCIADA AO USO DE
ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS**

**FERNANDÓPOLIS
2021**

**IANCA SILVA GIMENES
MAYRA CRISTINA FAVERO
MILENA ESTEFANI GAROFALO**

**RISCO DE TROMBOSE VENOSA ASSOCIADA AO USO DE
ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de Biomédica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Luciana Estevam Simonato de Oliveira

RISCO DE TROMBOSE VENOSA ASSOCIADA AO USO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS

RISK OF VENOUS THROMBOSIS ASSOCIATED WITH THE USE OF HORMONAL CONTRACEPTIVES

GIMENES, Ianca Silva; GAROFALO, Milena Estefani; FAVERO, Mayra Cristina;
OLIVEIRA, Luciana Estevam Simonato.

E-mail: iancag@icloud.com; lucianasimonato@gmail.com

ABSTRACT: *Contraceptive methods were created in the 20th century and, currently, we have several forms of contraception because each organism has its childbearing age and its differences, but the most used methods are hormonal contraceptives, which are: daily use pills, morning-after pills, intrauterine device, subcutaneous or muscular device, injections, among others. There are also non-hormonal methods, such as: male and female condoms, vasectomy, diaphragm, spermicide, table method, withdrawal and tubal ligation. The high incidence rate of thrombotic events affects mainly women who use hormonal contraceptives, due to the presence of estrogen in the composition that promotes an increase in blood levels of coagulation factors. Patients with a history of thrombosis or who have inherited the disease are not indicated to use hormonal contraception. In these cases, it is preferable to use non-hormonal or hormonal contraceptive methods without the presence of estrogen. This study aimed to review scientific articles from recent years on the risk of venous thrombosis associated with the use of hormonal contraceptives, in order to familiarize the medical community with its possible side effects and/or complications.*

Keywords: Hormonal; Contraceptives; Thrombosis; Estrogen.

RESUMO: Os métodos contraceptivos foram criados no século XX e, atualmente, temos diversas formas de contracepção pois cada organismo tem sua idade fértil e

suas diferenças, porém os métodos mais utilizados são os contraceptivos hormonais, que são: pílulas de uso diário, pílulas do dia seguinte, dispositivo intrauterino, dispositivo subcutâneo ou muscular, injeções entre outros. Existem, ainda, métodos não hormonais, como: camisinha masculina e feminina, vasectomia, diafragma, espermicida, método da tabela, coito interrompido e laqueadura das trompas. A alta taxa de incidência de eventos trombóticos acomete, principalmente, nas mulheres que fazem uso de anticoncepcionais hormonais, devido a presença de estrógeno na composição que promove o aumento dos níveis sanguíneos dos fatores de coagulação. Pacientes com histórico de trombose ou que tenham herdado a doença não é indicado o uso de contracepção hormonal. Nesses casos é preferível uso de métodos contraceptivos não hormonais ou hormonais sem a presença de estrógeno. Esse trabalho teve como o objetivo revisar artigos científicos dos últimos anos sobre o risco de trombose venosa associada ao uso de anticoncepcionais hormonais, a fim de familiarizar a comunidade médica sobre seus possíveis efeitos colaterais e/ou complicações.

Palavras-chave: Hormonal; Contraceptivos; Trombose; Estrógeno.

INTRODUÇÃO

Algumas doenças podem ser causadas por alterações na fisiologia sanguínea como a trombose venosa profunda (MEIS E LEVY, 2007).

Alguns autores citaram que a trombose é explicada por um trombo que é desenvolvido dentro de artérias e veias causando obstrução total ou parcial (MONTENEGRO; FRANCO; PICCINATO, 2008).

Sua denominação depende do local em que foi originado e as condições em que levaram à sua formação, sendo eles desenvolvidos em qualquer local do sistema cardiovascular (KUMAR et al., 2005).

A trombose tem origem do grego *trhómbos*, que significa a formação de um coágulo sanguíneo no interior dos vasos venosos e arteriais, como o sistema circulatório funciona normalmente de maneira equilibrada o distúrbio na hemostasia podem resultar em episódios trombóticos (GUIMARÃES, 2016).

A Tríade de Virchow explica a fisiopatologia da doença, sendo a estase venosa o fator principal de causa a trombose e isso ocorre quando se há uma diminuição do

fluxo sanguíneo e conseqüentemente se desenvolve uma grande quantidade de sangue no vaso. Devido esse aumento da quantidade de sangue no vaso, os elementos do sangue acumulam-se formando um composto de fibrina, dando origem ao trombo (PENHA; LOBO e ROMÃO, 2011). A quantidade elevada ou diminuída dos fatores de coagulação também leva a formação de um trombo, já que as diminuições deles irão originar a hipercoagulabilidade (SIMÃO, 2008).

A idade, presença de obesidade e tumores podem desenvolver distúrbios trombóticos por alterar a atividade fibrinolítica e os fatores coagulantes, já as mulheres têm uma incidência muito maior devido uso de métodos contraceptivos hormonais por modificarem as quantidades dos fatores de coagulação (OLIVEIRA; SÁ VIEIRA e PENHA, 2009).

Há um aumento do risco de modificações de coagulação nas mulheres pois os medicamentos são compostos por combinações de hormônios, estrogênios e progestágenos ocasionando à trombose venosa (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

Aquelas que utilizam anticoncepcionais hormonais orais apresentam um maior risco de trombose, porém as mesmas que já possuem fatores de riscos hereditários ou adquiridos tendem a um risco maior. Embora os contraceptivos apresentem a trombose venosa profunda proporcionam diversos benefícios para a saúde da mulher, ou seja, esses benefícios contribuem para o aumento do uso dos contraceptivos (SHULMAN, 2011).

OBJETIVO

Esse trabalho teve como o objetivo revisar artigos científicos dos últimos anos sobre o risco de trombose venosa associada ao uso de anticoncepcionais hormonais, a fim de familiarizar a comunidade médica sobre seus possíveis efeitos colaterais e/ou complicações.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura do tipo narrativa, ou seja, não foram utilizados critérios rígidos para a busca e seleção da literatura estudada.

A pesquisa foi realizada nas dependências da Faculdades Integradas de Fernandópolis (FIFE); também foram consultados periódicos, monografias

relacionadas ao tema. As buscas foram realizadas de março até outubro de 2021. A seleção de referências utilizadas foi realizada a partir da cientificidade do artigo e clareza com que o tema foi abordado.

DESENVOLVIMENTO

TROMBOSE, HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO

De acordo com Brito; Nobre e Vieira (2011) a trombose tem duas classificações arterial e venosa sendo a causa de ambas é algo em comum, porém a hipercoagulabilidade do sangue e a redução do fluxo sanguíneo são considerados os principais fatores etiológicos para a ocorrência da trombose venosa, sendo causa da trombose arterial a lesão.

Smeltzer e Bare (2009) apontaram que o desenvolvimento da trombose venosa é um fator perigoso, pois parte dos trombos podem se desprender provocando uma oclusão embólica dos vasos sanguíneos pulmonares.

Previtali et al. (2011) ressaltaram que o tromboembolismo venoso é considerado uma doença grave e muito comum, apesar de ser raramente fatal ela é responsável por uma alta morbidade associada à síndrome pós trombóticos. A trombose venosa profunda e embolia pulmonar, sendo que estão muitas vezes associados a um único quadro clínico, onde a trombose venosa profunda evolui para a embolia pulmonar.

Berckman et al. (2010) e Kalil et al. (2008) definiram que na ausência de um diagnóstico e tratamento adequado, ambos produzem dor, podem levar à amputação de membros e até mesmo o óbito em casos mais grave. O número de casos nos Estados Unidos chega a ser de 1 a 2 para 1000 indivíduos, tendo aumento proporcional com o avanço da idade. Já no Brasil, é menor o número de estudos que mostram históricos clínicos dessa patologia na população.

Podemos considerar também que o quadro clínico pode ser atípico sem sinais evidentes, mas o paciente pode se queixar de fortes dores na região comprometida, com presença de edema, cianose local e redução funcional. Esses sintomas são apresentados por apenas 20% das trombozes venosas profundas (SPANHOL, 2008).

HEMOSTASIA

O sangue é fluído nos vasos pois é resultado de um processo de hemostasia, ou seja, equilíbrio, caso ocorra alguma lesão vascular, rapidamente ocasionará a formação de um tampão hemostático no local (ROBBINS; COTRAN, 2010), portanto, quando ocorre esta lesão é desenvolvida uma sequência de eventos hemostáticos. As plaquetas formam o tampão plaquetário onde o efeito é rápido, e o sangramento pode reiniciar caso não haja a ativação dos sistemas plaquetários e de coagulação, este processo se dá o nome de hemostasia primária onde a lesão endotelial facilita a ativação e aderência das plaquetas através da exposição da matriz extracelular subendotelial (repara o tecido, permitem suporte das células) que é altamente trombogênica. Sendo conhecido como fator III e tromboplastina (substância presente nos tecidos e no interior das plaquetas cuja função é transformar a pró trombina em trombina com a presença de Ca^{++}), é sintetizado por células endoteliais a glicoproteína pró-coagulante de ligação a membrana sintetizada por células endoteliais. Este fator atua em conjunto com o fator VII, que é o principal responsável pelo início da cascata de coagulação, resultando na geração de trombina.

O início do tampão plaquetário é concretizado através de uma sequência chamada hemostasia secundária, formando uma rede de fibrina, e induzindo ativação de plaquetas adicionais (ROBBINS; COTRAN, 2010).

COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

Assim, para Junqueira e Carneiro (2013), as plaquetas exercem sua função de modo sequencial na coagulação sanguínea, após a lesão ocorre a agregação primária que formará o tampão plaquetário a partir da absorção de proteínas do plasma sobre o colágeno presente; quando essas plaquetas do tampão formado liberam adenosina difosfato (ADP), que é um indutor da agregação plaquetária, ocorre a agregação secundária, durante esse agrupamento ocorrerá a coagulação sanguínea onde os fatores dos vasos que sofrem a lesão, do plasma sanguíneo e das plaquetas promoverão a interação sequencial de proteínas do plasma, deste modo formando coágulo de retração coágulo e por fim a parede do vaso será restaurada pela produção de um novo tecido a partir da remoção do coágulo através das enzimas liberadas pelos lisossomos das plaquetas.

ESTRÓGENO E PROGESTERONA

Brito, Nobre e Vieira (2011) relataram que o aumento do risco de modificações na coagulação desencadeando trombose venosa profunda nas usuárias de anticoncepcionais hormonais orais se dá ao uso elevado destes medicamentos também pelo fato deles possuírem combinações hormonais, estrógenos e progestágenos de terceira geração.

Robbins e Cotran (2010) justificaram que a cascata de coagulação que é estimulada pelas vias intrínsecas, extrínsecas e via comum, explica como ocorre a formação do trombo. A via intrínseca tem início através do contato do colágeno com o fator XII, precalicreína, cininogênio de alto, a liberação do fator III ou fator tissular pelo tecido que sofreu lesão irá iniciar a via extrínseca, que ativará fator VII recebendo estímulos do fator Xa ou sistema protombinase. A via comum é estimulada pelo fator Xa que age na via da protombina (II) e trombina (IIa) que ativará a via do fibrinogênio (I) e fibrina (Ia), tendo como resultado a formação de uma rede de fibrina.

Segundo Piccinato (2008), o organismo sintetiza outros fatores inibidores da formação de trombos, como modo de defesa, inativando os fatores ativados VIII (a) e V (a): A fibrinólise é formada pela antitrombina III, proteína S e a C, eles atuarão na quebra do trombo formado juntamente com a fibrinólise. O estrógeno causa muitas alterações pró trombóticas em algumas proteínas envolvidas na coagulação, as mulheres que utilizam os anticoncepcionais orais possuem muitas alterações pró coagulantes nas proteínas sanguíneas, esclarecendo os níveis aumentados dos fatores II, VII, X mais o fibrinogênio, também são explicados os níveis baixos de antitrombina e proteína S também causando resistência adquirida à proteína C ativada. O estrogênio não é o único causador da trombose venosa profunda quando induzida pelos anticoncepcionais hormonais, algumas progestinas possuem importâncias levando em conta a resistência ativada à proteína é maior em anticoncepcionais hormonais com levonorgestrel do que os que são compostos por desogestrel.

Trenor et al. (2011) relataram que o uso de anticoncepcionais hormonais contendo desogestrel possuem níveis aumentados de pró-coagulantes e isso diminui os níveis anticoagulantes comparados com não usuárias.

Na visão dos autores Tchaikovski e Rosing (2010), a glicoproteína liga os hormônios sexuais e eles se ligam ao estradiol uma vez que os níveis de globulina

ligadora aumentam conforme a ingestão de estrogênio e diminui após a administração de progestogênio, a proteína transportadora é considerada uma proteína com estrogenidade total de contraceptivos hormonais combinados, ou seja as mudanças nos níveis de SHBG mostraram-se positivas associadas ao aumento induzido pelo hormônio para o risco de trombose venosa profunda. Mesmo que não esteja ligado ao sistema homeostático os níveis de SHBG foram propostos como substituto para o risco de trombose venosa profunda causando alterações nos níveis plasmáticos de todas as proteínas envolvidas na coagulação e fibrinólise nas usuárias de anticoncepcionais hormonais.

O risco de tromboembolismo venoso está associado a alta dosagem de etinilestradiol, isso levou as formulação levarem uma dose mais baixa desse hormônio, por ser um hormônio sintético ele modifica o processo de coagulação.

A trombose venosa pode ser cauda do aumento dos fatores da coagulação e o aumento da geração de trombina e fibrina pois o estrogênio contido nos anticoncepcionais segundo Giribela (2007) e Guimarães (2016) pode se dar pela ligação dos receptores específicos presentes nas células endoteliais sendo responsáveis pelas diversas ações reguladoras nos elementos da parede dos vasos sanguíneo.

ANTICONCEPCIONAL E O ORGANISMO

Como explica Mattos (2012) no organismo da mulher ocorre o ciclo menstrual e a ovulação esses eventos são controlados pelos hormônios estrógeno e progesterona. A secreção no ovário dos hormônios estrógeno e progesterona ocorre devido a produção na hipófise dos hormônios folículo estimulante (FSH) e o luteinizante (LH), conforme o ciclo há um aumento e diminuição do FSH e LH e quando eles atingem o nível máximo no organismo os mesmo induzem a produção de estrógeno e progesterona ocasionando a ovulação.

Não podemos deixar de citar que Pontes (2002) e Souza (2015) relataram sobre as gonadotrofinas que estimulam a foliculogênese e secretam diversos hormônios pelos ovários. Os anticoncepcionais hormonais agem por supressão (eliminação) das gonadotrofinas além da inibição da ovulação, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2003) ocorrem outras alterações.

É importante observar que Padovan (2015) relatou a existência de pílulas combinadas (progesterona e estrogênio) e, também, as minipílulas (progesterona) sendo elas utilizadas a partir da primeira menstruação por mulheres de qualquer idade desde que não haja contraindicação.

Rang e Dale (2016) explicaram o mecanismo de ação dos anticoncepcionais hormonais, sendo o estrógeno inibidor da secreção de FSH, via retroalimentação negativa na adeno-hipófise e assim suprime o desenvolvimento do ciclo ovariano, já a progesterona inibe a secreção do LH e assim previne a ovulação.

MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

Segundo Goldman (2010) cada método contraceptivo tem as suas vantagens e desvantagens e serão esclarecidas durante o aconselhamento sobre contracepção para auxiliar as usuárias na escolha do método mais aceitável e não o suspendam prematuramente, provocando uma gravidez indesejada. Para Bahamondes et al. (2011), com exceção da China, em que o dispositivo intrauterino (DIU) é o método mais utilizado, os anticoncepcionais hormonais.

Assim, para Paz e Ditterich (2009) os métodos hormonais são aplicados por conta da presença de hormônios em sua composição (estrogênio e progesterona) que podem estar presentes isoladamente ou associados. Os contraceptivos hormonais encontrados são os hormonais combinados ou não, pílula de emergência, injeção anticoncepcional mensal e trimestral, adesivos cutâneos, implantes, anéis vaginais e DIU com progestágeno. Sua função farmacológica é a inibição da ovulação reduzindo as chances de fecundação em período de utilização do medicamento, porém embora bastante seguros a utilização não garante 100% de eficácia para a usuária. Os ACOs são considerados método de controle de natalidade, utilizado amplamente pelas mulheres há várias décadas. Os benefícios desses fármacos de acordo com Souza (2015) além da contracepção, eles reduzem o número de casos de doenças inflamatórias pélvica, diminui a ocorrência de cistos ovarianos, doenças benignas das mamas, neoplasias malignas dos ovários, ajudam em doenças endometriais e gravidez ectópica, também reduzem sintomas pré-menstruais, da dismenorreia, da endometriose e controlam o fluxo menstrual.

Poli (2009) disse que o uso dos contraceptivos pode causar alguns efeitos progestagênicos, as usuárias podem sofrer com o ganho de peso, depressão,

surgimento de comedões e acne, os níveis de HDL e LDL também sofrem alterações, falta de libido e cansaço, as combinações dos hormônios ocasionam o aumento da sensibilidade mamária, cefaleia, aumento da pressão arterial e infarto agudo do miocárdio. Os efeitos mais severos relatados por Brito (2011) e Finotti (2015) são a trombose venosa, as doses dos hormônios estrogênicos e etinilestradiol quando presentes na corrente sanguínea causam o aumento na formação da trombina, elevações dos fatores de coagulação e redução dos inibidores, o que desencadeia o efeito pró-coagulante.

Ainda refletindo a importância do uso dos contraceptivos orais Goldman (2010) afirmou que eles podem ser prescritos para a maioria das mulheres em idade reprodutiva e as contraindicações incluem história de doença vascular, tabagismo e hipertensão não controlada em usuárias com mais de 35 anos, antecedentes pessoais de câncer de mama ou endométrio, também causas não diagnosticadas de sangramento uterino. Os ACOs também são contraindicados para portadores de doenças cardíacas e pessoas com enxaqueca pois a prescrição aumenta o ameaças de AVC (acidente vascular cerebral) e causas não diagnosticadas de depressão e amenorreia.

CONCLUSÃO

Os dados consultados através dos materiais acadêmicos analisados permitiram concluir que apesar dos benefícios como evitar a ovulação, reduzem o número de casos de doenças inflamatórias pélvica, diminui a ocorrência de cistos ovarianos, doenças benignas das mamas, neoplasias malignas dos ovários, ajudam em doenças endometriais e gravidez ectópica, também reduzem sintomas pré-menstruais, da dismenorreia, da endometriose e controlam o fluxo menstrual. Além disso, temos as desvantagens no caso a ocorrência de trombose está diretamente associada ao uso de anticoncepcionais hormonais orais, em associação a outros fatores como sobrepeso, idade, tabagismo, sedentarismo, hereditariedade, dentre outros. Essa patologia relaciona-se ao uso de contraceptivos hormonais orais devido a estes possuírem determinados hormônios (progestagênio combinado com a mesma concentração de estrógeno), que a depender de cada organismo, podem influenciar na formação de coágulos sanguíneos (trombos) dentro de um vaso intacto ocorrido principalmente pela turbulência sanguínea, lesões no endotélio e estados de

hipercoagulabilidade. Por esse motivo que é de fundamental importância a conscientização quanto ao uso racional e correto desses medicamentos, levando-se sempre em consideração o risco benefício dele, pois apesar de todos os riscos trombóticos trazidos pelos anticoagulantes orais, seus benefícios ainda os superam.

REFERÊNCIAS

1. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Mesisyna. 2003.Disponível em:[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26263-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26263-1-0].PDF)>. Acesso no dia 15 de março de 2021
2. BRITO MB, Nobre F, Vieira CS. **Contracepção hormonal e sistema cardiovascular**. Arq Bras Cardiol. 2011;96(4):81-89. Acesso no dia 15 de março de 2021
3. BAHAMONDES, Luis et al. **Associated factors with discontinuation use of combined oral contraceptives**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetícia, v.33, n.6, p.303-309, 2011. Acesso no dia 15 de março de 2021
4. BECKMAN, Michele G. et al. **Venous thromboembolism: a public health concern**. American journal of preventive medicine, v.38, n.4, p.495-501, 2010. Acesso no dia 13 de abril de 2021
5. BRITO, Milena Bastos; Nobre, Fernando; Vieira, Carolina Sales. **Contracepção hormonal e sistema cardiovascular**. Arquivos brasileiros de cardiologia, São Paulo, v.9, n.4, p.81-89, 2011. Acesso no dia 15 de abril de 2021
6. FINOTTI, M. **Manual de Anticoncepção**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2015. Acesso no dia 27 de abril de 2021
7. GUIMARÃES, Ma. **Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: revisão de literatura**. 2016. 34 f. Monografia (Graduação) - Faculdade de

Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2016.
Acesso no dia 20 de maio de 2021

8. GOLDMAN, L. Ausiello D. Cecil- **Tratado de Medicina Interna**. 23ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, p.1726. Acesso no dia 20 de maio de 2021

9. GIRIBELA, C. R. G et al. **Effect of a low-dose oral contraceptive on venous endothelial function in healthy young women: Preliminary results**. Clinics, São Paulo, v.62, n.2, p.151-158, out. 2007. Acesso no dia 20 de maio de 2021

10. JUNQUEIRA, Luiz C.; Carneiro, José. **Histologia Básica: Texto & Atlas**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 232, 2013. Acesso no dia 12 de agosto de 2021

11. KUMAR, Vinay; Abbas, Abul k.; Fausto, Nelson; Aster, Jon C. Robbins & Cotran Patologia- **Bases Patológicas das Doenças**. Editora Elsevier- Rio de Janeiro, 2010. Acesso no dia 12 de agosto de 2021

12. KALIL, Jorge Agle et al. **Investigação da trombose venosa na gravidez**. J. vasc. bras., Porto Alegre, v.7, n.1, p.28-37, 2008. Acesso no dia 17 de setembro de 2021

13. LOBO RA, Romão F. **Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda**. Angiol Cir Vasc. 2011;7(4):208-214. Acesso no dia 17 de setembro de 2021

14. MEIS E, Levy Ra. **Câncer e trombose: uma revisão da literatura**. Rev Bras Cancerol. 2007;53(2):183-193. Acesso no dia 17 de setembro de 2021

15. MONTENEGRO M, Franco M. **Patologia: processos gerais**. 4a ed. São Paulo: Atheneu, 1999. Acesso no dia 17 de setembro de 2021

16. MATTOS, J M. **Pílulas Anticoncepcionais**, 2012. Acesso no dia 04 de outubro de 2021

17. PAZ, E. C. M; Ditterich, R.G.O **conhecimento das mulheres sobre os métodos contraceptivos no planejamento familiar**. Revista Gestão e Saúde, v.1, n.1, p.1-10, 2009. Acesso no dia 04 de outubro de 2021
18. PICCINATO, Carlos Eli; **Trombose venosa pós-operatória**. Revista Medicina, Ribeirão Preto, v.41, n.4, p.477-486, 2008. Acesso no dia 04 de outubro de 2021
19. PENHA GS, Damiano AP, Carvalho T, Lain V, Serafim JD. **Mobilização precoce na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores**. J Vasc Bras. 2009;8(1):77-85. Acesso no dia 05 de outubro de 2021
20. PICCINATO CE. **Trombose venosa pós-operatória**. Rev Med Ribeirão Preto. 2008;41(4):477-486. Acesso no dia 05 de outubro de 2021
21. POLI, Marcelino Espírito Hofmeister et al. **Manual de anticoncepção da Febrasgo. Femina**, v.37, n.9, p.459-92, 2009. Acesso no dia 05 de outubro de 2021
22. PONTES, A. **Inibina B e a reserva folicular ovariana**. Reprodução & climatério, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 15-18, jan./mar. 2002. Acesso no dia 05 de outubro de 2021
23. PREVITALI, Emanuele et al. Risk **Factors for Venous and Arterial Thrombosis**. Blood Transfusion v.9, n.2, p.120-138, 2011. Acesso no dia 07 de outubro de 2021
24. PADOVAN, F. T.; Freitas, G. **Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda**. Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research, Maringá, v.9, n.1, p.73-77, 2015. Acesso no dia 07 de outubro de 2021
25. RANG, et al. Rang & Dale **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 1005-1006. Acesso no dia 07 de outubro de 2021
26. TCHAIKOVSKI SN and Rosing J. **Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism**. Thrombosis Research, v.126, p.5-11, 2010. Acesso no dia 07 de outubro de 2021

27. SHULMAN, Lee P. **The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives**. American Journal of Obstetrics Gynecology, Saint Louis, v.2005, n.4, p.9-1, 2011. Acesso no dia 13 de outubro de 2021

28. SOUZA, Lídia Kobelus de. **Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos**. 2015. Trabalho de Conclusão de 3º curso (Graduação em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, 2015. Acesso no dia 13 de outubro de 2021

29. SPANHOL, Katia Theresa; Panis, Carolina. **Contraceptivos Orais e Eventos Trombóticos**. Infarma-Ciências Farmacêuticas, v.21, n.3/4, p.7-13, 2013. Acesso no dia 13 de outubro de 2021

30. SMELTZER, Suzanne C.; Bare, Brenda G. Brunner & Suddarth: **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Acesso no dia 13 de outubro de 2021

31. TRENOR, Cameron C. et al. **Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach**. Pediatrics, v.127, n.2, p.347-357, 2011. Acesso no dia 15 de outubro de 2021

32. VIEIRA CS, Oliveira LCO, Sá MFS. **Hormônios femininos e hemostasia**. Rev Bras Ginecologia e Obstetrícia. 2007;29(10):538-547. Acesso no dia 15 de outubro de 2021