

USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E DISPOSITIVO INTRAUTERINO HORMONAL (MIRENA®) RELACIONADO AO RISCO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP)

Erica Maria de Freitas¹, Rafaela Ceron², Luciana Nowacki³

Resumo

Este trabalho é um artigo de revisão bibliográfica. O objetivo deste é evidenciar efeitos colaterais, principalmente associado ao risco de Trombose Venosa Profunda (TVP) com o uso de anticoncepcionais orais e o uso de ação local como o Dispositivo Intrauterino Hormonal (MIRENA®). Além dos contraceptivos hormonais orais, existem outras alternativas que são definitivas a vasectomia e a laqueadura, e também os dispositivos intrauterinos com ou sem hormônio. Em 1960 deu início as pílulas anticoncepcionais e que nela havia 150ug de estrogênio e 10mg de progesterona o que induzia a ter efeitos colaterais por conta desta alta dosagem, as pacientes relataram aumento de peso, alterações imunológicas, e mulheres que predispõe a desenvolver Trombose Venosa Profunda tudo porque na composição do estrogênio se for maior que 50ug contém o Etinilestradiol (EE) quando está presente na corrente sanguínea é provocado um aumento na formação da trombina, elevando os fatores de coagulação e diminuindo os inibidores, gerando um efeito pró-coagulante. Atualmente as pílulas são compostas por menos de 50ug e 1,5mg de estrogênio e progesterona, mas ainda as mulheres estão buscando cada vez mais outras alternativas além dos contraceptivos orais e o que se encaixa nos dias de hoje é os Dispositivos Intrauterinos Hormonais o que contém cobre (sem hormônio) e o Mirena® (com hormônio) eles são introduzido na cavidade uterina e tem durabilidade de mais ou menos 5 anos. A ação do DIU ocorre através de uma reação inflamatória citotóxica que é espermicida assim evitando os espermatozoides fecundarem. O DIU de Mirena® libera uma dose diária menor de estrogênio quando comparado com os anticoncepcionais orais, desta forma é o que mais esta prevalecendo nos últimos anos. Relacionando esses dois métodos anticoncepcionais orais e Dispositivo Intrauterino com o risco de Trombose Venosa Profunda não há relatos que somente o uso desses podem desenvolver o risco trombótico, mas sim o que pode vir é ter predisposição ao risco e histórico familiar juntamente com o Etinilestradiol (EE). É necessários estudos mais avançados na área biomolecular para quem sabe determinar possíveis biomarcadores de TVP que predisponham a acidentes vasculares deste tipo. A Biomedicina se integra no estudo no desenvolvimento de kits e diagnósticos.

Palavras-chave: Anticoncepcional Oral. Trombose Venosa Profunda. Estrogênio Etinilestradiol. Dispositivos Intrauterinos. Mirena®.

Abstract

This work is a bibliographical review article. The aim of this study is to demonstrate side effects, mainly associated with the risk of Deep Vein Thrombosis (DVT) with the use of oral contraceptives and the use of local action as the Hormonal Intrauterine Device (MIRENA®). In addition to oral hormonal contraceptives, there are other alternatives that define vasectomy and tubal ligation, as well as intrauterine devices with or without hormones. In the 1960s, contraceptive pills were started and 150ug of estrogen and 10mg of progesterone were used, which induced side effects due to this high dosage. Patients reported weight gain, immunological changes, and women predisposed to develop deep venous thrombosis all because in the composition of estrogen if it is greater than 50 µg contains Etnilestradiol (EE) when it is present in the bloodstream it causes an increase in thrombin formation, raising coagulation factors and decreasing inhibitors, generating a procoagulant effect. Currently the pills are composed of less than 50ug and 1.5mg of estrogen and progesterone, but still women

1 Biomédico, acadêmico do curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: Erica Freitas , ericarosar@hotmail.com

2 Biomédico, Professor Especialista, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

3 Biólogo, Professor Mestre, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: Luciana Nowacki, lunowacki@hotmail.com

are increasingly seeking alternatives other than oral contraceptives and what fits these days is the Hormonal Intrauterine Devices what it contains copper (without hormone) and Mirena® (with hormone) they are introduced into the uterine cavity and have a durability of about 5 years. The action of the IUD occurs through a cytotoxic inflammatory reaction which is spermicidal thus preventing sperm from fertilizing. The Mirena® IUD releases a lower daily dose of estrogen when compared to oral contraceptives, which is what has been the most prevalent in recent years. Relating these two methods oral contraceptives and Intrauterine Device with the risk of Deep Vein Thrombosis there are no reports that only the use of these can develop the thrombotic risk, but what can come is predisposition to laughter and family history together with Ethinylestradiol (EE). More advanced studies in the biomolecular area are needed for those who know to determine possible biomarkers of DVT that predispose to vascular accidents of this type. Biomedicine is integrated in the study in the development of kits and diagnostics.

Keywords: Oral Contraceptive. Deep Venous Thrombosis. Estrogen Ethinyl Estradiol. Intrauterine Devices. Mirena®.

Introdução

Os contraceptivos hormonais são os métodos mais utilizados entre as mulheres, tanto para prevenir uma gravidez, quanto para uma regulação do ciclo menstrual. Existem também outras alternativas além do anticoncepcional hormonal oral que são os contraceptivos definitivos (laqueadura ou vasectomia) e dispositivo intrauterino sem hormônio. Já nos métodos hormonais é denominado por sua presença de hormônios, o estrogênio e o progesterona que são de forma isolada ou associada. Esses hormônios tem ação de inibir o amadurecimento dos óvulos, e com isso não ocorre a ovulação.

Dentro da categoria dos métodos hormonais temos os contraceptivos hormonais orais combinados ou não, a injeção anticoncepcional mensal ou trimestral, a pílula de emergência, implantes, anéis vaginais, adesivos cutâneos e dispositivo intrauterino (DIU) com progestágeno. Quanto ao dispositivo intrauterino (DIU), são elementos de polietileno, no qual pode ser inserido com cobre ou hormônio na cavidade uterina realizando sua função de contraceptivo. É um método de longa duração por mais ou menos 5 anos, sendo também reversível.

Em 1960, entrou no mercado as pílulas anticoncepcionais hormonais orais que provocavam mudanças no corpo (fisicamente) e no endométrio. Na composição de cada pílula havia 150ug de estrogênio e 10mg de progesterona. Mas atualmente, são compostos por menos de 50ug e 1,5mg de estrogênio e progesterona.

A alta dosagem dos hormônios causa efeitos colaterais como aumento de peso, alterações imunológicas, metabólicas, e mulheres que predispõe a doenças cardiovasculares e com um risco elevado a desenvolver Trombose Venosa Profunda, porque na composição do estrogênio (se for maior que 50ug) contém o Etinilestradiol (EE) que quando presente na corrente sanguínea provoca um aumento na formação da trombina, elevando os fatores de coagulação e diminuindo os inibidores, gerando um efeito pró-coagulante.

Inicialmente consideravam-se que a trombose era a consequência somente da dose do etinilestradiol, o que resultou na diminuição da dose dos contraceptivos e o que era de 150mcg

reduziu-se para 15-20mcg. Vários estudos relatam uma associação entre os contraceptivos orais combinados (COC) com o aumento de risco para trombose venosa e arterial.

Nos dias de hoje as mulheres em idade fértil, estão buscando contraceptivos sem hormônios e que tenha uma eficácia tão boa quanto um anticoncepcional hormonal e nele se enquadra o Dispositivo Intrauterino (DIU) de Cobre, que segundo Moraes (2017, p.87-90): “o processo ovulatório não é inibido pelo DIU, mas o cobre na cavidade endometrial pode provocar danos ao oócitos.” O mecanismo de ação do DIU de cobre até então é desconhecido, sendo que a principal ação dele é a diminuição da capacidade dos espermatozóides fertilizarem o ovócitos II. De um modo geral o DIU de Cobre é contra indicado para mulheres com má formação do útero, com sangramentos anômalos e com infecção aguda pélvica aguda. Há também mulheres que predispõem a alergia ao cobre, mas que nesse caso pode optar ao uso do Mirena®.

O objetivo deste trabalho é evidenciar efeitos colaterais, principalmente associado ao risco de trombose Venosa Profunda (TVP) com o uso de anticoncepcionais orais e o uso de ação local como o Dispositivo Intrauterino Hormonal (MIRENA).

2. Metodologia

A pesquisa foi realizada através de Revisão Bibliográfica, que utilizaram-se bases de dados como Scielo, Pubmed e Lilacs, com o intuito de desempenhar uma análise crítica sobre a relação de Trombose Venosa Profunda (TVP) com o uso de anticoncepcionais orais e uso de ação local Dispositivo Intrauterino Hormonal (Mirena®). Sendo que todas as buscas obtidas foram de Julho a Novembro de 2018, e artigos constatados nos últimos nove anos.

3. Discussão

O estrogênio

Os estrogênios naturais são os 17 β - estradiol, estrona e estriol. Primeiramente eles são secretados pelas células granulosas dos folículos ovarianos, corpo lúteo e placenta. A sua biossíntese depende da enzima aromatase, que converte a testosterona em estradiol e androstediona em estrona. A androstediona é parcialmente convertida em estradiol, que entra na circulação. O precursor dos esteróides ovarianos é o colesterol LDL que é sintetizada a pregnenolona e para a conversão do colesterol a pregnenolona é acelerada pelo Homônio Luteinizante (LH). Existem 4 fases num ciclo reprodutivo de 28 dias a fase folicular, pré ovulatória, ovulatória e fase lútea. Na fase folicular é nos primeiros 7 dias que ocorre aumento de LH e Hormônio Folículo Estimulante (FSH). No 8º dia até o 14º é a fase pré ovulatória que tem aumento de estrogênio e LH e uma diminuição de FSH. Já na fase ovulatória que é do 14º dia até o 21º dia ocorre uma baixa de estrogênio e aumento de progesterona. Do 21º dia até o 28º dia também tem uma diminuição de estrogênio e aumento de

progesterona, que se refere na fase lútea (GILL, 1936).

O hiperestrogenismo que, resulta da estimulação ovariana é um conhecido agente trombogênico. Ele causa aumento nos fatores pró-coagulantes (fibrinogênio, fator von Willebrand, fatores VIII e V e aumento da resistência à proteína C ativada), ativação aumentada da coagulação (dímero D), fibrinólise reduzida (redução do ativador do plasminogênio tecidual e inibidor do ativador do plasminogênio tipo I) e anticoagulantes naturais reduzidos (antitrombina III e proteína S). Alterações no fator de von Willebrand e na protease de clivagem do fator von Willebrand também foram relatadas. Estudos demonstraram que os valores do inibidor da via do fator tecidual diminuíram progressivamente e significativamente ao longo da estimulação ovariana e correlacionaram negativamente com o estradiol. Apesar de que essas alterações indiquem o possível desenvolvimento de um modo protrombótico, a relevância clínica dessas alterações não é clara e os níveis da maioria dos parâmetros permanecem dentro dos limites normais (GURUNATH *et al.*, 2018).

O componente estrogênico nos COCs evita os sintomas do hipoestrogênismo, aumenta a eficácia contraceptiva e ajuda a regular o sangramento. Apesar do número de progestagênios utilizados clinicamente nas últimas cinco décadas, desde a introdução dos COCs, o que predominou foi o componente estrogênico etinilestradiol, o qual se deve principalmente pela sua biodisponibilidade oral (38-48%) em associação a outros estrógenos (FARBER *et al.*, 2018).

Os estrogênios sintéticos e naturais representam ter diferentes efeitos contários na trombose e no sistema cardiovascular feminino, sendo que o estrogênio natural deve ser um protetor contra as doenças cardiovasculares e o estrogênio sintético possui uma relação de trombo com doenças cardiovasculares (FARBER *et al.*, 2018).

Os estrogênios e progesterona sintéticos agem sobrepujando os hormônios que estimulam a ovulação. Estes anticoncepcionais tem a função de manter níveis constantes de estrogênios e progesterona para inibir secreção hipofisária de FSH e LH por meio de um mecanismo chamado de *feedback* negativo que conserva os óvulos inertes e impedindo a ovulação (GILL, 1936).

Redução da dose do estrogênio

O risco trombótico foi cedida em grande parte do componente estrogênico que aumentou doses crescentes de estrogênio etinilestradiol (EE). Consequentemente foram realizados trabalhos para diminuir a dose de etinilestradiol, e obtiveram resultados satisfatórios na redução do risco de tromboembolismo (FRUZZETI *et al.*, 2012).

Entretanto com estas baixas doses atingiu um aumento de descontinuação devido a eventos adversos como hemorragias, amenorréias, hemorragia pouco frequente, irregular, prolongada, em comparação com doses elevadas de EE. Doses muito baixas de EE quanto 10ug, obteve resultados negativos nos parâmetros hemostáticos o que consiste que os COCs contendo menor dosagem de EE seja aprovado (FRUZZETI *et al.*, 2012).

Modulador seletivo do estrogênio

O termo modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM- *selective estrogen receptor modulator*) determina moléculas que se ligam ao receptor estrogênico com ações agonista e antagonista em tecidos específicos. Como consequências essas moléculas apresentam efeitos estrogênicos e antiestrogênicos em vários órgãos. A associação dos efeitos agonista e antagonista de estrogênio permite que cada um destes moduladores obtenha uma função específicas (FERREIRA *et al.*, 2011).

Os SERMs são alterações da molécula 17 β - estradiol e que essas moléculas se ligam ao receptores de estrogênio (ER) alfa ou beta causando mudanças conformacionais, liberando um receptor monomérico. O tamoxifeno e outros SERMs se ligam ao ER em forma de antagonista e bloqueiam o acesso deste receptor aos cofatores nucleares. Existem outros mecanismo modulatórios que podem atuar como receptores androgênicos e progestogênicos quando combinados com metabólitos que não possuem ação do ligante do ER. Eles são usados e estudados por ginecologista, oncologistas e mastologistase nesses estudos demonstraram que o uso de alguns SERMs pode ser feito com segurança (FERREIRA *et al.*, 2011).

Efeitos colaterais de anticoncepcionais orais

OsACHOs(Anticoncepcionais hormonais orais) causam estasesanguínea, hipergoagulabilidade, lesão do endotélio, aumento na formação da trombina, assim elevando os fatores de coagulação e diminuindo os inibidores gerando um efeito pró-coagulante e aumentando o risco de trombose venosas e arteriais (ALMEIDA; ASSIS, 2017). Devido ao grande número de efeitos colaterais dos ACHOs a uma redução do uso destes sendo que, um estudo realizado nos Estados Unidos foi que 57% das mulheres interromperam esse método por eventos adversos como mudanças menstruais, acne e problemas de cabelo, e 37% no Brasil também deixaram de fazer uso (ALMEIDA; ASSIS, 2017).

De acordo com os autores acima, a utilização de contraceptivos orais resulta em um aumento mais ou menos três vezes o risco de trombose venosa e de tromboembolismo pulmonar. O perigo é maior em portadores de mutações na protrombina e no fator V de Leiden. O aumento do perigo trombótico parece ser consequência da resposta da fase aguda, com aumento nas proteínas C reativas e nos fatores de coagulação (VII, IX, X, XII e XIII) e redução de anticoagulantes de proteína S e antitrombina III. Já que a proteína C é uma proteína anticoagulante endógena, ela depende de vitamina K que inibe a coagulação e assim separando os fatores Va e VIIIa. Quando se tem a deficiência de um dos anticoagulantes naturais tanto a proteína C ou S elas são associadas a uma condição de hipercoagulabilidade que há um risco maior de tromboembolismo venoso (BASTOS *et al.*, 2014).

A hipergoagulabilidade é conhecida tal como trombofilia (que é quando o indivíduo tem maior facilidade em formar coágulo) e colabora com menor frequência para o estado trombótico.

É distinta como qualquer alteração nas vias da coagulação que estimula a trombose, conseguindo ser divididas em desordens primárias (genéticas) como: Mutação no gene do fator V, mutação no gene de Protrombina, aumento dos níveis do fator VIII, IX, XI ou fibrinogênio, deficiência da antitrombina III, deficiência da proteína C, deficiência da proteína S, defeitos na fibrinólise, homocistinúria homozigótica e secundária (adquirida) como repouso ou imobilização prolongado, uso de anticoncepcionais orais, infarto do miocárdio, fibrilação atrial, lesão tecidual, câncer, válvulas cardíacas protéticas, síndrome nefrônica, tabagismo, anemia de células falciformes (PADOVAN; FREITAS, 2015).

Em 2005 foi relatado que COC (contraceptivos orais combinados) continham progestagênio de terceira geração gestodeno, desogestrel que relacionavam um risco de duas vezes maior de trombose do que os que apresentavam progestagênio de segunda geração o levonorgestrel. Desta forma, a causa do risco de TVP (Trombose Venosa Profunda) o levonorgestrel traz menor risco, enquanto o restante dos progestagênios parecem ter riscos semelhantes porque ele é mais androgênico que os demais, e por ser de menor resistência a proteína C. Geralmente o risco de desenvolver uma situação Trombótica ocorre no primeiro ano de uso dos anticoncepcionais hormonais, sendo que o uso não se torna acumulativo assim não altera o risco de TVP e lembrando que toda vez que ocorrer a troca das pílulas deve-se fazer uma anamneses do paciente, evitando a vir sofrer danos trombóticos (PADOVAN; FREITAS, 2015).

Dispositivos intrauterinos hormonais

A aplicação de dispositivos intrauterino tem como objetivo de prevenir a gravidez. A primeira vez que ela foi publicada nas literaturas científicas aconteceu no ano de 1900, que naquela época os dispositivos originais eram constituídos de anéis contraceptivos nos quais tinham uma variabilidade de materiais, desde de aço a intestino do bicho de seda. Na década de 60 foi quando o DIU teve um aperfeiçoamento, principalmente nas formas de DIUs de plásticos inertes o que abrange várias formas e tamanhos incluindo o *Lippes Loop*, o *Margulies Spiral* e o *Saf-T-Coil*. Em seguida nos anos 70 foi observado que a junção de cobre nos dispositivos de plásticos favorecia a eficácia contraceptiva (KANESHIRO; AEBY, 2010).

Atualmente existem dois tipos de DIU o que contém cobre (sem hormônio) e o progestogênio (com hormônio) esses são métodos eficazes, seguros e aceitáveis. Eles são beneficiados por mais ou menos 150 milhões de mulheres no mundo todo. O mecanismo de ação do DIU ocorre através de uma reação inflamatória citotóxica que é espermicida. No método intrauterino liberador de levonorgestrel (Mirena®) e entre outros estava existentes na Europa há mais de uma década antes de chegar nos Estados Unidos em 2000 (KANESHIRO; AEBY, 2010).

O dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel (Mirena®) é um contraceptivo de plástico em forma de T que é inserido na cavidade uterina. O DIU de Mirena® libera uma dose diária menor de estrogênio quando comparado com os anticoncepcionais orais. Em 1991, a atividade do

fator VIII no endométrio permaneceu inalterada após 3 a 6 meses de uso de um DIU de Mirena® e mostraram que não houve nenhum aumento na resistência da proteína C ativada, e que este contraceptivo não teve efeito protrombótico (VAN HYLCKAMA *et al.*, 2010).

A disponibilidade e o uso de contraceptivos de ação prolongada (LARCs), como os sistemas intrauterino de levonorgestrel (Mirena®) aumentaram nos últimos tempos eles estão disponíveis de várias formas e tamanhos que são de 13,5, 19,5 e 52 mg. O insersor de uma polegada de 3,8 mm de diâmetro de 13,5 mg pode ser adequado em mulheres nulíparas. Apesar de que os tamanhos 13,5, 19,5 e 52 mg devam ser usados também por mulheres que estejam procurando um método contraceptivo eficaz por até 3,4 ou 5 anos. O Mirena® de 52 mg foi aprovado para o tratamento de sangramento menstrual intenso e proteção endometrial ideal para mulheres que tem um ambiente hormonal hiperestrogênico, devido a desequilíbrios hormonais (GRANDI *et al.*, 2018).

Conclusão

Diante desta revisão foi evidenciado que para não aumentar a chance de desenvolver Trombose Venosa Profunda (TVP), foi cedida uma grande parte do componente estrogênico o etinilestradiol que em doses diminuídas, obtiveram resultados eficazes na redução do risco trombótico, e que nessas reduções de doses pacientes relataram que deixariam de fazer uso pois os efeitos colaterais não os favorecia. Assim, começaram a fazer uso dos Dispositivos Intrauterinos Hormonais que tem durabilidade de mais ou menos 5 anos e não demonstram efeitos colaterais como as pílulas, algumas pacientes se adaptam melhor com o dispositivo com hormônio Mirena® e outras sem hormônio como os de Cobre.

Relacionando esses dois métodos anticoncepcionais orais e Dispositivo Intrauterino Hormonal, com o risco de Trombose Venosa profunda não há evidências e relatos que somente o uso desses podem desenvolver a patologia. Mas o que pode vir acontecer é com outros fatores como histórico familiar e predisposição de trombo assim juntamente com o estrogênio Etinilestradiol.

São necessários estudos mais avançados na área biomolecular para quem sabe determinar possíveis biomarcadores de TVP ou indicadores de fatores que predisponham a acidentes vasculares deste tipo. Desta forma a Biomedicina se integra no estudo no desenvolvimento de kits e diagnósticos.

Referências

ALMEIDA, Ana Paula; ASSIS, Marianna Mendes. Efeitos Colaterais e Alterações Fisiológicas Relacionadas ao Uso Contínuo de Anticoncepcionais Hormonais Oraís. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde*. v:5, n:5, p.85-93, 2017.

BASTOS, de M; STEGEMAN,BH; ROSENDAAL,FR; VAN HYLCKAMA,Vlieg A.; HELMERHORST,FM; STIJNEN,T; DEKKERS,OM. Combined Oral Contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. v:3, n:3, 2014.

FARBER, P. L.; FREITAS, T.; SALDANHA, C.; SILVAHERDADE, A. S. Beta Estradiol and ethinylestradiol enhance RBC Deformability Dependent on Their Blood Concentration. *Clin. Hemorheol Microcirc.* 2018.

FERREIRA, Márcia Cristina França; SOUZA, Karla Zanolla Dias; DUMMONT, Joana Sara Fonseca; BARRA, Alexandre Almeida; ROCHA, Ana Luiza Lunardi. Moduladores Seletivos do Receptor Estrogênico: novas moléculas e aplicações práticas. *Rev. Femina.* v:39, n:9, p.434-441, 2011.

FRUZZETTI, Franca; TRÉMOLLIERES, Florence; BITZER, Johannes. Na Overview of the Combined Oral Contraceptives Containing Estradiol: Focus on Estradiol Valerate/Dienogest. *Rev. Gynecol Endocrinol.* v:28, n:5, p.400-408, 2012.

GIIL, Gordan N. Sistemas Endócrino. In: BEST&TAYLOR. As Bases Fisiológicas da Prática Médica. São Paulo: Editora Santuario, 747-756, 1936.

GURUNATH, Sumana; VINEKAR, Sriprada; BILIAN, Gady, Reeta. Assisted Reproductive Techniques in a Patient with History of Venous Thromboembolism: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Human Reproductive Sciences.* v:2, n:11, p.193-197, 2018.

GRANDI, G; FARULLA, A; SILEO, F. G; FACCHINETTI, F. Levonorgestrel-releasing Intra-uterine System as Female Contraceptives. *Expert Opin Pharmacother.* v:19, n:7, p.677-686, 2018.

HOLANDA, Antônio Arildo; PESSOA, Aline de Melo; HOLANDA, Julita de Campos; MELO, Maria Helena; MARANHÃO, Técia Maria. Adequação do Dispositivo Intrauterino Pela Avaliação Ultrassonográfica: Inserção Pós-parto e Pós Abortamento versus Inserção Durante o Ciclo Menstrual. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* v:8, n:35, p.373-8, 2013.

KANESHIRO, Bliss; AEBY, Tod. Long- Term Safety, Efficacy, and Patient Acceptability of the Intrauterine Copper T-380A Contraceptive Device. *International Journal of Women's Health.* v:2, p.211-220, 2010.

PADOVAN, Fabiana Tavares; FREITAS, Geysel. Anticoncepcional Oral Associado ao Risco de Trombose Venosa Profunda. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR.* v:9, n:1, p:73-77, 2015.

RODRIGUES, Daiane; PORTUENSE, Debora,; MARTA, Fabiana; PEREIRA, Juliana; SATURNO, Maísa; ALVES, Rodrigo Nascimento. Métodos Contraceptivos Intrauterinos (DIU) não Hormonal Vantagens e Desvantagens: Revisão de Literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR.* V: 19, n:3, p.87-90, 2017.

SOUZA, Geny Gomes; LIMA, Thoyama; NÓBREGA, Maria Mirtes; BARRETO, Cristina Costa. Conhecimento e Uso de Anticoncepcionais Hormonais: o que é certo ou errado? *Temas em saúde.* v: 16, n:4, p:198-211, 2016.

VAN HYLCKAMA, Vlieg. A; HELMERHORST, F. M; ROSENDAAL, F. R. The Risk of Deep Venous Thrombosis Associated with Injectable Depot-medroxyprogesterone Acetate Contraceptives or a Levonorgestrel Intrauterine Device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* v:30, n:11, p.2297-300, 2010.