

DOI: 10.35621/23587490.v10.n1.p12-24

VANTAGENS DO ESTETROL FRENTE AOS OUTROS ESTROGÊNIOS DAS PÍLULAS CONTRACEPTIVAS: REVISÃO INTEGRATIVA

ADVANTAGES OF ESTETROL OVER OTHER ESTROGENS OF CONTRACEPTIVE PILLS: INTEGRATIVE REVIEW

Marina de Oliveira Gadelha Souza¹
Kelli Costa Souza²
Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa³
Rodolfo de Abreu Carolino⁴
Ocilma Barros de Quental⁵
Gardson Marcelo Franklin de Melo⁶

RESUMO: Introdução: Os contraceptivos orais combinados (COCS) são usados há bastante tempo pela população feminina, porém o estrogênio contido nas pílulas mais comumente usadas apresenta alguns efeitos colaterais importantes. Atualmente, estudos buscam inserir o estetrol nas pílulas contraceptivas, tal composto é um novo tipo de estrogênio que promete reduzir os efeitos adversos do estrogênio presente nos COCS. **Objetivo:** Destacar os benefícios do estetrol que o torna mais vantajoso quando comparado ao estrogênio contido nas pílulas já existentes. **Método:** O presente artigo será uma revisão sistemática, onde serão utilizadas as seguintes plataformas: Biblioteca Nacional em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PUB- MED). Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Anticoncepcionais orais, estetrol e estrogênios. Os artigos aceitos serão os realizados nos últimos 5 anos, em idioma inglês, e que tenham relevância para o tema. **Resultados e Discussões:** Diante do exposto a respeito dos resultados obtidos, os contraceptivos orais combinados (COCs) são compostos por um estrogênio e uma progestina, tal combinação é responsável pelo efeito contraceptivo das pílulas. **Conclusão:** Então concluímos que é importante que tenha mais estudos

¹ Médica, Docente do Centro Universitário Santa Maria.

² Enfermeira pela Faculdade Santa Maria; Especialização em Enfermagem em Ginecologia e Obstetria pela UNIBF; Especialista em Enfermagem em UTI Neonatal e pediátrica pela UNIBF. kelinha.r00@gmail.com.

³ Enfermeira, Pós-doutora em Pós Doutorado em Pesquisa Agroindústrias. ankilmar@hotmail.com.

⁴ Docente do Centro Universitário Santa Maria.

⁵ Docente do Centro Universitário Santa Maria.

⁶ Docente do Centro Universitário Santa Maria.

sobre as vantagens do estetrol frente aos outros estrogênios das pílulas contraceptivas, pois não vemos o suficiente para podermos ter uma visão ampla.

Descritores: Anticoncepcionais orais. Estetrol. Estrogênios.

ABSTRACT: Introduction: Combined oral contraceptives (COCS) have been used for a long time by the female population, but the estrogen contained in the most commonly used pills has some important side effects. Currently, studies seek to insert estetrol in contraceptive pills, such a compound is a new type of estrogen that promises to reduce the adverse effects of estrogen present in COCS. **Objective:** To highlight the benefits of estetrol that make it more advantageous when compared to the estrogen contained in existing pills. **Method:** This article will be a systematic review, where the following platforms will be used: National Health Library (BVS), National Library of Medicine (PUB-MED). The Health Science Descriptors (DeCS): Oral contraceptives, estetrol and estrogens. Accepted articles will be those published in the last 5 years, in English, and relevant to the topic. **Results and Discussion:** Given the above regarding the results obtained, combined oral contraceptives (COCs) are composed of an estrogen and a progestin, such a combination is responsible for the contraceptive effect of the pills. **Conclusion:** So we conclude that it is important to have more studies on the advantages of estetrol compared to other estrogens in contraceptive pills, as we do not see enough to be able to have a broad view.

Keywords: Oral contraceptives. Estetrol. Estrogens.

INTRODUÇÃO

Os anticoncepcionais orais combinados (COCs) estão no mercado há bastante tempo, durante esse período muitos avanços aconteceram, muito embora, sabe-se que o estrogênio ainda traz muitos efeitos adversos para a saúde feminina, podendo aumentar o risco de alguns eventos graves, principalmente quando utilizados a longo prazo (GEMZELL-DANIELSSON *et al.*, 2022b). O etinilestradiol (EE) comumente presente nas pílulas contraceptivas, impacta em todo o organismo, fazendo parte da fisiopatologia de diversas doenças, como câncer de mama e tromboembolismo venoso profundo (TVP). Além disso, afetam o fígado, prejudicando a tolerância à glicose e a homeostase lipídica, como também afetam a qualidade de vida das mulheres devido a alterações de humor, dor de cabeça e sangramento não programado (GEMZELL-DANIELSSON *et al.*, 2022a).

Atualmente um novo tipo de estrogênio está sendo pauta de muitos estudos, pois além de conferir a mesma eficácia contraceptiva, promete reduzir os efeitos adversos que são causados pelo estrogênio contido nos COCs. O estetrol (E4) é produzido naturalmente pelo fígado fetal humano e pode ser produzido a partir de fontes vegetais para uso clínico, nunca tendo sido utilizado anteriormente. Ele atua de forma seletiva nos tecidos, possuindo ação agonista e antagonista nos receptores de estrogênio, o que poderia justificar o seu perfil de segurança e de tolerabilidade (GEMZELL-DANIELSSON *et al.*, 2022a).

A combinação que está sendo testada em novos estudos é a de drospirenona (DRSP) 3mg e estetrol (E4) 15mg, demonstrando alta eficácia contraceptiva, padrão de sangramento regular, perfil favorável de segurança e boa tolerância. O E4 possui baixa afinidade pelos dois receptores de estrogênios, tanto para alfa (ER α) quanto para o ER β , com preferência pelo ER α , o que explicaria a sua baixa estrogenicidade. De acordo com estudos, a seletividade do E4 para receptores estrogênicos específicos estaria relacionada aos seus benefícios frente ao estradiol, pois acredita-se que ele tem uma menor afinidade pelo receptor de estrogênio (ER- α) de

membrana, mas em contrapartida, possui uma maior afinidade pelo receptor ER- α nuclear (FRUZZETTI *et al.*, 2021).

O perfil seletivo do estetrol traz muitos benefícios para a saúde da mulher, pois reduz o risco trombótico, possui menos efeitos sobre o metabolismo de lipídios e de proteínas hepáticas, atua de forma limitada na estimulação do Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona, bem como é um estrogênio fraco na estimulação do crescimento de células epiteliais mamárias normais e de câncer de mama hormônio-dependente. Ademais, tem importantes benefícios no sistema cardiovascular, aumentando a produção de óxido nítrico, o que causa vasodilatação e, conseqüentemente, previne a aterosclerose. Por fim, pode-se citar também efeitos positivos nos ossos e no sistema nervoso central (GEMZELL-DANIELSSON *et al.*, 2022b). Dessa forma, seria o estetrol um tipo de estrogênio com menos efeitos colaterais, logo sendo preferível para fazer parte da composição dos anticoncepcionais?

A justificativa do trabalho se teve pelo o estetrol se é um novo tipo de estrogênio que apresenta potencial de reduzir os principais efeitos adversos do estrogênio comumente utilizado nas pílulas contraceptivas. Dessa forma, o tema “Vantagens do estetrol frente aos outros estrogênios das pílulas contraceptivas” é de muita importância para a pesquisa, comunidade acadêmica e médica e população em geral, visto que muitas mulheres fazem o uso de anticoncepcional no mundo e o estrogênios presente causa muitos efeitos colaterais para a saúde da mulher, como risco trombótico e de câncer de mama, ocasionando uma queda na sua qualidade de vida.

O objetivo do trabalho foi apresentar o Estetrol como novo estrogênio para uso contraceptivo específico.

MÉTODO

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que tem como objetivo realizar uma síntese rigorosa de várias pesquisas realizadas para um tema específico de forma mais ampla de abordagem metodológica no que se refere as revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais. Dessa forma, a revisão integrativa é, basicamente, o conhecimento atual sobre uma determinada temática.

Segundo Souza, Silva e Carvalho (2010) , a revisão integrativa é dividida em seis passos, iniciando com a elaboração da pergunta norteadora, posteriormente busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e, por fim, apresentação da revisão.

CAUSUÍSTICA

A pesquisa será realizada por meio da seleção de artigos científicos publicados em períodos indexados na base de dados da Biblioteca Nacional em Saúde e do National Library of Medicine (PUB-MED). A busca será feita entre os meses de fevereiro e março de 2023, sendo utilizados os descritores extraídos do DeCS (Descritores em Saúde), com as seguintes palavras-chave: anticoncepcionais orais, estetrol e estrogênio.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Serão utilizados os estudos com seres humanos e animais, de delineamento experimental, estudos de caso, artigos que estejam disponíveis de forma gratuita, em português e inglês, publicados no período de 2018 a 2022 e que abordem a temática. Serão excluídos os estudos que apresentarem-se apenas em forma de resumo, as teses, dissertações e artigos pagos.

PROCEDIMENTOS DE COLETA

A seleção dos artigos encontrados com a busca nas diferentes bases de dados será realizada inicialmente pela seleção títulos, os que tenham relação com o objetivo, serão selecionados para a leitura do resumo e os que apresentem informações pertinentes à revisão eram lidos por completo. Os mesmos serão apresentados e selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão, expostos em fluxograma.

As informações registradas dos artigos científicos utilizados neste estudo serão coletadas com a utilização de um instrumento que contém as seguintes informações: numeração, autor (es), título, periódico, local de estudo, ano do artigo, volume, número, descritores/palavras-chave, objetivo/questão de investigação, metodologia, resultados, limitações/recomendações, assim de posse das informações obtidas, fez-se a leitura dos artigos destacando o que foi relevante para o estudo.

ANÁLISE DE DADOS

Nesta etapa os dados serão compilados sintetizados, agrupados e organizados em um quadro sinóptico para comparação e discussão das informações, com base na literatura pertinente.

A apresentação dos resultados se dará sob forma de quadros, tabelas e gráficos para visualização dos principais resultados e conclusões decorrentes do estudo.

ASPECTOS ÉTICOS

A presente revisão de literatura assegurará os aspectos éticos, garantindo a autoria dos artigos pesquisados, utilizando para citações e referências dos autores as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente foram encontrados 129 artigos nas bases de dados pesquisadas. Ao serem aplicados os critérios de inclusão, previamente estabelecidos, o número de artigos foi reduzido para 35. Após essa primeira etapa, foram excluídas três publicações que se encontravam duplicadas nas bases de dados e, mediante leitura dos títulos e dos resumos, 20 por não responderem adequadamente ao objetivo deste estudo. Assim, 15 artigos foram lidos na íntegra e, após 6 foram selecionados para utilizar na análise e discussão do trabalho. Os 59 artigos excluídos não contribuíram por não acrescentar com o assunto do trabalho.

Quadro 01. Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo autor (es), ano, título e objetivo.

AUTOR/ ANO	TITULO	OBJETIVO
FRUZZETTI <i>et al.</i> , 2021.	Estetrol: uma nova escolha para contracepção	resumir o conhecimento atual sobre o E4, focando a atenção em sua nova aplicação para contracepção hormonal.
DUIJKERS <i>et al.</i> , 2021.	Efeitos de um contraceptivo oral contendo estetrol e drospirenona na função ovariana.	Avaliar os efeitos de estetrol 15 mg/drospirenona 3 mg na função ovariana.
GERARD <i>et al.</i> , 2022.	Perfil do estetrol, um estrogênio nativo promissor para contracepção oral e alívio dos sintomas do climatério da menopausa.	Discutir as características farmacológicas do E4, modo de ação e os resultados de estudos pré-clínicos e clínicos para contracepção, bem como para menopausa e oncologia.
DOUXFILS <i>et al.</i> , 2020.	Avaliação do efeito de um novo contraceptivo oral contendo estetrol e drospirenona em parâmetros de hemostasia.	Avaliar o efeito nos parâmetros de hemostasia de um novo anticoncepcional oral combinado (COC).
FERREIRA <i>et al.</i> , 2019.	O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas	i analisar como a pílula anticoncepcional pode alterar as principais vias metabólicas femininas.

FONTE: Autores 2022.

Diante do exposto a respeito dos resultados obtidos, os contraceptivos orais combinados (COCs) são compostos por um estrogênio e uma progestina, tal combinação é responsável pelo efeito contraceptivo das pílulas. A progesterona tem a função de inibir o hormônio liberador de gonadotrofinas no hipotálamo (GNRH), o que impede a liberação do hormônio luteinizante (LH) pela hipófise e, conseqüentemente, a ovulação. Além disso, torna o muco cervical mais espesso, o que dificulta também a fecundação. Os estrogênios complementam a ação das progestinas, impedindo também a liberação do GNRH, logo a liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH) que é responsável pelo desenvolvimento do folículo, além de equilibrar os efeitos das progestinas para fornecer um padrão de sangramento

aceitável e neutralizar possíveis sintomas decorrentes da deficiência de estrogênio (LEE; SYED, 2022).

O estrogênio comumente presente nas pílulas contraceptivas pode exercer sua função através da ativação de dois receptores, o beta e o alfa. O ER alfa pode ser de membrana ou nuclear e o estrogênio utilizado atualmente tem ação indistinta nos dois, impactando em diversos tecidos e sistemas. Já o estetrol possui baixa afinidade para os dois tipos de receptores, mas possui atividade diferencial, tendo ação agonista cinco vezes maior no receptor alfa nuclear e ação antagonista no alfa de membrana, sendo o primeiro tipo de estrogênio a possuir atividade tecidual seletiva, o que explica a sua superioridade frente a relação benefícios/efeitos adversos (GEMZELL-DANIELSSON *et al.*, 2022b).

O uso de anticoncepcionais pode causar alterações nos níveis plasmáticos de quase todas as proteínas envolvidas na coagulação sanguínea, principalmente pela ação do estrogênio. Em geral, há aumento de fatores de coagulação e fator de Von Willebrand, bem como nos níveis de fibrinogênio, além de reduzir o nível de antitrombina, proteína S e inibidor da via do fator tecidual, proteínas que contribuem para o sistema anticoagulante. Por fim, nota-se um aumento da resistência à proteína C, a qual é de suma importância para a anti coagulação (GEMZELL-DANIELSSON *et al.*, 2022b).

Apesar dos seus efeitos benéficos contraceptivos, a ocorrência de trombose devido ao uso de COCs foi atribuída ao estrogênio, resultando em uma diminuição na sua dose de até 10 microgramas, porém tal mudança alterou os padrões de sangramento da mulher, já que o estrogênio contrabalança o efeito da progesterona nesse sentido. Além disso, sabe-se que o risco de trombose venosa é maior quando se tem história familiar, mas essa pesquisa de antecedentes familiares não tem valor preditivo e possui baixa sensibilidade. A ausência de trombofilia hereditária não impede que uma mulher em uso de anticoncepcional venha a ter um evento trombótico (MORIMONT *et al.*, 2021).

O estetrol, novo tipo de estrogênio que vem sendo estudado, não possui efeitos significativos nos fatores de coagulação. Essa proteção do E4 ao tromboembolismo venoso está intimamente relacionada com a ativação do receptor

de estrogênio alfa nuclear, o que configuraria o estetrol como antitrombótico em relação aos outros tipos de estrogênio (VALÉRA *et al.*, 2018).

A SHBG é uma proteína produzida no fígado, ela se liga a estrogênio e testosterona, logo seus níveis podem ser utilizados para avaliar os efeitos dos esteroides no sistema hepático. Ademais, pode ser usada como um marcador de estrogenicidade e, possivelmente, para um risco de trombose venosa. O estrogênio pode aumentar os níveis de SHBG, enquanto os progestagênios diminuem. Acredita-se que o uso de estetrol não causou um aumento significativo da SHBG, diferentemente do etinil estradiol (FRUZZETTI *et al.*, 2021).

O Sistema renina-angiotensina aldosterona é estimulado pelo estrogênio, o que causa retenção de sódio e, conseqüentemente, hipertensão arterial. Sabe-se que os anticoncepcionais contendo estrogênio estimulam a produção de angiotensinogênio, uma proteína produzida no fígado, a qual é substrato importante para a liberação de angiotensina. Em mulheres normotensas, tal mecanismo não funciona, pois o aumento do angiotensinogênio vai reduzir a liberação de renina pelo rim por feedback negativo, ou seja, não há ativação de angiotensina. Já em mulheres que se tornam hipertensas devido ao uso de estrogênio, tal mecanismo compensatório não é suficiente, tendo aumento da pressão arterial. O estetrol atua de forma limitada na produção de angiotensinogênio, logo é mais benéfico e seguro por não impactar de forma significativa na pressão arterial (GÉRARD *et al.*, 2022).

A terapia de reposição hormonal atual também está relacionada ao crescimento de cânceres de mama preexistentes, como também estão associados a um risco relativo de neoplasia na mama. O crescimento da glândula mamária com E4 é baixo em comparação com o estrogênio comumente utilizado, visto que o primeiro causa apenas um leve aumento do tecido da mama. Apesar disso, acredita-se que o risco de câncer de mama permanece baixo mesmo com o uso dos estrogênios já conhecidos (GALLEZ *et al.*, 2021).

A disfunção do endotélio vascular é uma das primeiras manifestações da aterosclerose, doença em que há placa de gordura na artéria, o que prejudica o fluxo sanguíneo adequado e, conseqüentemente, pode ter sérias repercussões na saúde. Tal lesão endotelial reduz a produção de um vasodilatador importante, o óxido nítrico, além de aumentar a produção de vasoconstritor, endotelina-1. Além disso, há

acúmulo de células inflamatórias na parede do vaso, o que irá causar uma oxidação e um acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (FRUZZETTI *et al.*, 2021).

Os estrogênios, em geral, possuem ação vasculoprotetora, prevenindo a aterosclerose, reduzindo efeitos anti hipertensivos, diminuem o enrijecimento arterial relacionado à idade e à hipertensão, aumentam a produção de óxido nítrico (NO) e aceleram os processos de reparação endotelial. O estetrol, especificamente, possui todos esses benefícios, mesmo que com menor potência quando comparado com os outros estrogênios (GUIVARC'H *et al.*, 2018).

Em relação ao sistema nervoso central (SNC), o estetrol estaria relacionado com um aumento da alopregnanolona (AP) e da beta-endorfina (β -END), o primeiro é um metabólito da progesterona produzido pelo SNC, ovários e glândulas suprarrenais, interage com a excitabilidade de neurônios e células gliais, além das células neurotróficas/neuroprotetoras do SNC. Além disso, E4 induz as mesmas alterações em β -END, molécula importante para o desenvolvimento e regulação do cérebro. Em relação aos ossos, acredita-se que o estetrol possua um equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, mas ainda necessita de mais estudos para elucidar tal hipótese (GRANDI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Então concluímos que é importante que tenha mais estudos sobre as vantagens do estetrol frente aos outros estrogênios das pílulas contraceptivas, pois não vemos o suficiente para podermos ter uma visão ampla, procurar também sobre a finalidade do medicamento e sempre com uma orientação médica, pois medicamento não é uma coisa simples, tem muito o que ser entendido e aprofundado.

Apesar dos benefícios na contracepção da pílula anticoncepcional, ela tem diversos efeitos colaterais, entre eles as alterações nas vias metabólicas de lipídeos e proteínas, na cascata de coagulação, na sensibilidade à insulina, nas propriedades vasoativas, no metabolismo do zinco e até na pressão arterial.

Ademais, a educação sexual pode ser promovida desde o início da puberdade, para que as mulheres já cresçam conscientes da importância da contracepção e já saibam decidir qual o melhor método contraceptivo a utilizar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DUIJKERS, I. *et al.*, Efeitos de um contraceptivo oral contendo estetrol e drospirenona na função ovariana. Volume 103, edição 6, P386-393, 01 DE JUNHO DE 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.03.003>.

Doux fils, Jonathan. Christine Klipping Ingrid Duijkers Maud Jost Jan Rosing Jean-Michel Foidart Avaliação do efeito de um novo contraceptivo oral contendo estetrol e drospirenona em parâmetros de hemostasia. Publicado: 18 de setembro de 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.015>.

FRUZZETTI, F.; FIDECICCHI, T.; GUEVARA, M. M. M.; SIMONCINI, T. Estetrol: A new choice for contraception. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 23, 2021.

GALLEZ, A.; DIAS DA SILVA, I.; WUIDAR, V.; FOIDART, J. M.; PÉQUEUX, C. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 26, n. 3, p. 297–308, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10911-021-09497-0>>.

GEMZELL-DANIELSSON, K.; APTER, D.; ZATIK, J.; WEYERS, S.; PILTONEN, T.; SUTURINA, L.; APOLIKHINA, I.; JOST, M.; CREININ, M. D.; FOIDART, J. M. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 129, n. 1, p. 63–71, 2022a.

GEMZELL-DANIELSSON, K.; CAGNACCI, A.; CHABBERT-BUFFET, N.; DOUXFILS, J.; FOIDART, J. M.; KUBBA, A.; LETE LASA, L. I.; MANSOUR, D.; NEULEN, J.; NEVES, J.; PALMA, F.; RÖMER, T.; SPACZYŃSKI, R.; TÓTH, V. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. **European Journal of Contraception and Reproductive Health Care**, v. 27, n. 5, p. 373–383, 2022b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/13625187.2022.2093850>>.

GÉRARD, C.; ARNAL, J. F.; JOST, M.; DOUXFILS, J.; LENFANT, F.; FONTAINE, C.; HOUTMAN, R.; ARCHER, D. F.; REID, R. L.; LOBO, R. A.; GASPARD, U.; COELINGH BENNINK, H. J. T.; CREININ, M. D.; FOIDART, J. M. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 15, n. 2, p. 121–137, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2054413>>.

GRANDI, G.; DEL SAVIO, M. C.; LOPES DA SILVA-FILHO, A.; FACCHINETTI, F. Estetrol (E4): the new estrogenic component of combined oral contraceptives. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 13, n. 4, p. 327–330, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1750365>>.

GUIVARC'H, E.; BUSCATO, M.; GUIHOT, A. L.; FAVRE, J.; VESSIÈRES, E.; GRIMAUD, L.; WAKIM, J.; MELHEM, N. J.; ZAHREDDINE, R.; ADLANMERINI, M.; LOUFRANI, L.; KNAUF, C.; KATZENELLENBOGEN, J. A.; KATZENELLENBOGEN, B. S.; FOIDART, J. M.; GOURDY, P.; LENFANT, F.; ARNAL, J. F.; HENRION, D.; FONTAINE, C. Predominant role of nuclear versus membrane estrogen receptor α in arterial protection: Implications for estrogen receptor α

modulation in cardiovascular prevention/safety. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 13, 2018.

LEE, A.; SYED, Y. Y. Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. **Drugs**, v. 82, n. 10, p. 1117–1125, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40265-022-01738-8>>.

MORIMONT, L.; HAGUET, H.; DOGNÉ, J.-M.; GASPARD, U.; DOUXFILS, J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism : Review and Perspective to Mitigate the Risk. v. 12, n. December, 2021.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

VALÉRA, M. C.; NOIRRIT-ESCLASSAN, E.; DUPUIS, M.; FONTAINE, C.; LENFANT, F.; BRIAUX, A.; CABOU, C.; GARCIA, C.; LAIREZ, O.; FOIDART, J. M.; PAYRASTRE, B.; ARNAL, J. F. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 477, n. February, p. 132–139, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.06.010>>.