

Tromboembolismo venoso associado ao uso de contraceptivos orais: uma revisão integrativa

Venous thromboembolism associated with the use of oral contraceptives: an integrative review

Tromboembolismo venoso asociado con el uso de anticonceptivos orales: una revisión integradora

Recebido: 25/09/2022 | Revisado: 08/10/2022 | Aceitado: 10/10/2022 | Publicado: 15/10/2022

Alisson Soares Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6274-9058>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: alisson.soarespessoal140@gmail.com

Marina Chaves Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0382-3665>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: mariananunes.rosa@gmail.com

Miguel Ribeiro Alves de Jesus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6592-0743>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: miguelribeiroalvesdejesus@gmail.com

Itamar Magalhães Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2276-6288>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: itamar.goncalves@itacpalmas.com.br

Resumo

Objetivo: Analisar a associação entre tromboembolismo venoso e o uso de contraceptivos orais. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PUBMED, em língua portuguesa e inglesa. As informações extraídas dos artigos selecionados foram referidas aos seguintes itens: título do periódico e do artigo; titulação dos autores; ano, local, volume e número da publicação. Além desses itens, nos estudos foram observadas as informações sobre as metodologias utilizadas, os resultados alcançados e as conclusões a que os autores chegaram. **Resultados:** Foram encontrados o total de 8 artigos e após um mecanismo de refinamento na busca nas plataformas pelos critérios da inclusão foram incluídos 7 trabalhos, pois um encontrava-se fora do idioma selecionado. Esses foram sujeitos a uma análise profunda e observado se o assunto abordado condiz com o preconizado pelo presente estudo, obedecendo os critérios de exclusão. **Conclusão:** Com base nos resultados obtidos no presente estudo, observa-se que o elevado risco de TVP ou EP são em pacientes que fazem uso de antioconcepcional combinados. Achados da literatura ainda não compreenderam qual contraceptivo oral é mais nocivo à saúde da mulher, entretanto, nota-se que a associação de drospirinona e progestágenos de terceira geração ou o contraceptivo oral combinado de quarta geração apresentam risco ligeiramente maior de TEV quando comparados com pacientes que fazem uso de primeira e segunda geração.

Palavras-chave: Tromboembolismo venoso; Anticoncepcionais orais; Embolia pulmonar.

Abstract

Objective: To analyze the association between venous thromboembolism and the use of oral contraceptives. **Methodology:** This is an integrative review. A bibliographic survey was conducted in the databases at the Virtual Health Library (VHL) and PUBMED, in Portuguese and English. The information extracted from the selected articles was referred to the following items: journal and article title; authors' titration; year, location, volume and publication number. In addition to these items, in the studies we observed information about the methodologies used, the results achieved and the conclusions to which the authors reached. **Results:** A total of 8 articles were found and after a refinement mechanism in the search on the platforms by the inclusion criteria, 7 papers were included, because one was outside the selected language. These were subject to a deep analysis and observed if the subject addressed is consistent with the recommendations of the present study, obeying the exclusion criteria. **Conclusion:** Based on the results obtained in the present study, it is observed that the high risk of DVT or PE are in patients who use combined contraceptives. Findings in the literature have not yet understood which oral contraceptive is more harmful to women's health, however, it is noted that the association of drospirinone and third-generation progestágens or the fourth generation combined oral contraceptive has a slightly higher risk of VTE when compared to patients who use first and second generation.

Keywords: Venous thromboembolism; Oral contraceptives; Pulmonary embolism.

Resumen

Objetivo: Analizar la asociación entre tromboembolismo venoso y el uso de anticonceptivos orales. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora. Se realizó una encuesta bibliográfica en las bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y PUBMED, en portugués e inglés. La información extraída de los artículos seleccionados se remitió a los siguientes ítems: título de revista y artículo; titulación de los autores; año, ubicación, volumen y número de publicación. Además de estos ítems, en los estudios se observó información sobre las metodologías utilizadas, los resultados alcanzados y las conclusiones a las que llegaron los autores. **Resultados:** Se encontraron un total de 8 artículos y tras un mecanismo de refinamiento en la búsqueda en las plataformas por los criterios de inclusión, se incluyeron 7 artículos, debido a que uno estaba fuera del idioma seleccionado. Estos fueron objeto de un análisis profundo y se observó si el tema abordado es consistente con las recomendaciones del presente estudio, obedeciendo a los criterios de exclusión. **Conclusión:** Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio, se observa que los altos riesgos de TVP o EP se encuentran en pacientes que usan anticonceptivos combinados. Los hallazgos en la literatura aún no han entendido qué anticonceptivo oral es más dañino para la salud de las mujeres, sin embargo, se observa que la asociación de drospirinona y progestágenos de tercera generación o el anticonceptivo oral combinado de cuarta generación tiene un riesgo ligeramente mayor de TEV en comparación con las pacientes que usan primera y segunda generación.

Palabras clave: Tromboembolismo venoso; Anticonceptivos orales; Embolia pulmonar.

1. Introdução

As primeiras pílulas contraceptivas orais combinadas foram aprovadas em 1960 nos Estados Unidos e, desde então, vários estudos revelam que há uma relação entre elas e o aumento de chances de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV) nas mulheres (Rott, 2012; Blanco-Molina & Monreal, 2010; Rosendaal & Reitsma, 2009; Bloemenkamp *et al.*, 1995; Who, 1995; Parkin *et al.*, 2000; Jick *et al.*, 1995; Farmer *et al.*, 1997).

É de grande relevância social que os profissionais de saúde compreendam que certas mulheres apresentam risco aumentado de desenvolver doenças de coagulação sanguínea, incluindo os diagnósticos de Trombose Venosa Profunda e Embolia Pulmonar (EP), em decorrência do uso de anticoncepcionais orais combinados (Rott, 2012).

OTEV é uma doença multifatorial, abrangendo riscos adquiridos, herdados e mistos que se manifesta, principalmente, através da TVP e EP (Phillippe, 2017; Crous-Bou, *et al.*, 2016). A formação do trombo precede anormalidades básicas como lesões endoteliais, estase ou fluxo sanguíneo turbulento e hipercoagulabilidade do sangue conhecidas como tríade de Virchow (Abbas, *et al.*, 2010).

Os efeitos dos anticoncepcionais orais combinados que apresentam relação com o desenvolvimento de um quadro de trombose são associados com as doses de estrógenos e testosteronas presentes na composição do medicamento (Lidegaard *et al.*, 2011). O risco varia de acordo com cada geração de anticoncepcionais, sendo que as novas gerações de contraceptivos orais combinados, as chamadas de 3ª e 4ª geração (pílulas contendo norgestimato, gestodeno, desogestrel ou drospironona como progestina), geralmente são mais toleradas pelas mulheres. Entretanto, aumentam o risco de desenvolver TEV quando comparadas com as preparações mais antigas da chamada 2ª geração, as pílulas contendo levonorgestrel (Baratloo *et al.*, 2014).

Os anticoncepcionais orais combinados classificam-se em combinados e a presença de apenas progestogênio ou minipílulas. As primeiras compõem de estrogênio associado a um progestogênio, enquanto a minipílula é constituída por progestogênio isolado (Suissa *et al.*, 2000).

A avaliação para compreender o risco de desenvolver TEV com o uso de contraceptivo oral combinado é baseada na anamnese e na presença de fatores de risco clínicos ou de história familiar (Baratloo *et al.*, 2014). Após a análise dos dados obtidos, caso necessário, pode-se solicitar o estado de trombofilia que testa os marcadores bem estabelecidos FV-Leiden e Protrombina. Ademais, a incidência atual é de 1% de TEV, por ano, em pacientes em uso de contraceptivo oral combinado, indicando que a avaliação de risco precisa ser melhorada (Mcdaid *et al.*, 2017).

A proposta deste estudo é promover uma revisão abrangendo as informações mais atuais e relevantes a respeito da associação entre tromboembolia venosa e o uso de contraceptivos orais.

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é analisar a associação entre tromboembolismo venoso e o uso de contraceptivos orais.

2. Metodologia

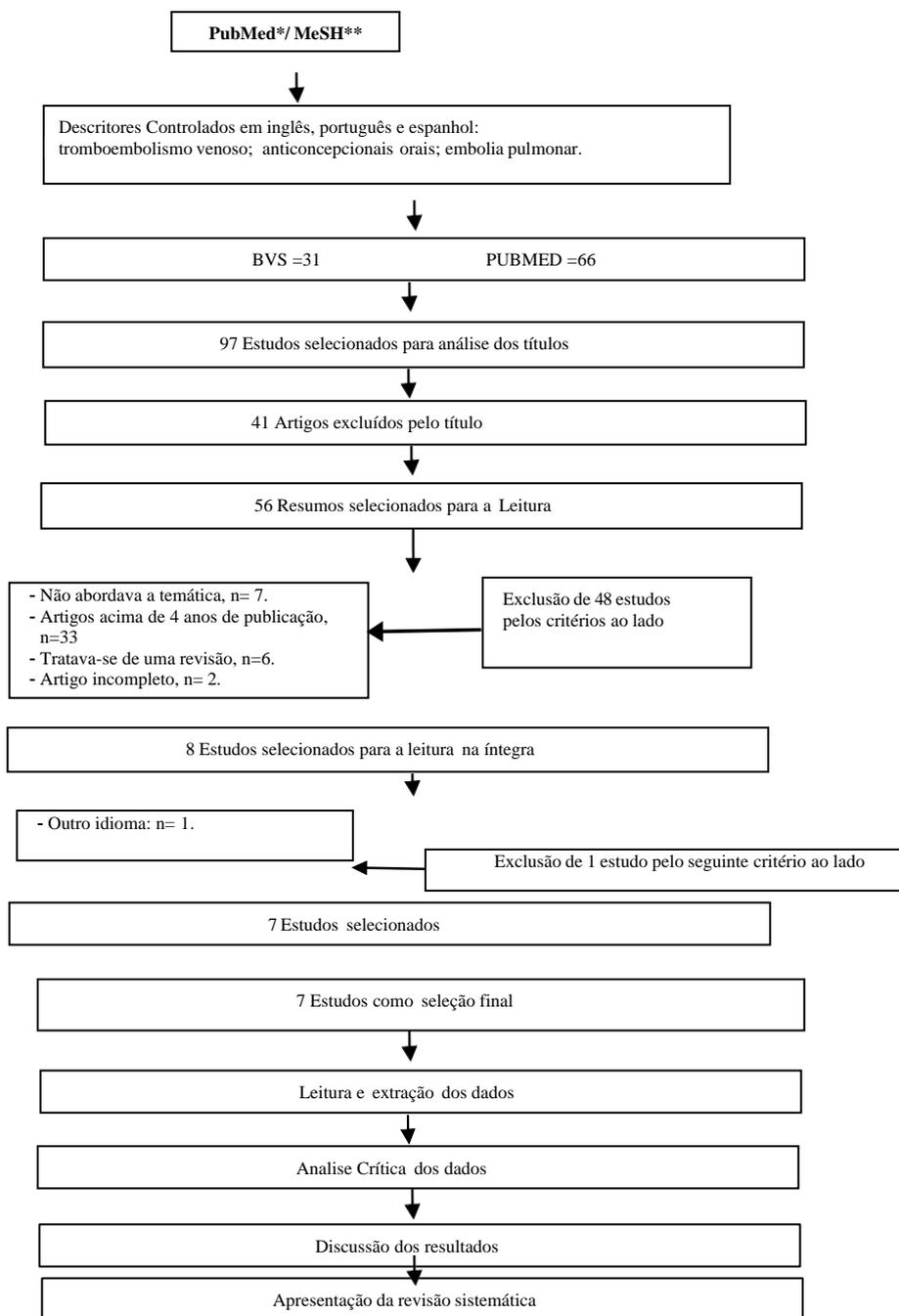
Trata-se de uma revisão integrativa que é considerada como uma ferramenta ímpar na área da saúde por sintetizar as pesquisas disponíveis mais atuais sobre determinado tema. Serão utilizadas as seis fases da revisão integrativa que são: elaboração da questão norteadora³⁶, busca ou amostragem da literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (Silva *et al.*, 2021).

Para a elaboração da revisão integrativa, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PUBMED, em língua portuguesa e inglesa. As palavras-chave incluídas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o Medical Subject Headings (MeSH), foram utilizadas nas seguintes combinações: “tromboembolismo venoso”; “anticoncepcionais orais”; “embolia pulmonar” e seus equivalentes em inglês “venous thromboembolism” e “contraceptives, oral”, “venous thrombosis, deep”, “pulmonary embolism”, durante o período de agosto a outubro de 2022. Os descritores foram cruzados com o operador booleano AND.

No que diz aos critérios de inclusão para o estudo delimitaram os artigos publicados no período de 2018 a 2022, que respondem à questão norteadora com textos gratuitos e disponíveis em inglês e português. Para os critérios de exclusão se definiu: artigos pagos, artigos que não responderam à pergunta norteadora, relatos de experiência, cartas, teses, dissertações, monografias, manuais, resumos de congressos sobre a temática, artigos de opinião e capítulos de livros.

As informações extraídas dos artigos selecionados foram referidas aos seguintes itens: título do periódico e do artigo; titulação dos autores; ano, local, volume e número da publicação. Além desses itens, nos estudos foram observadas as informações sobre as metodologias utilizadas, os resultados alcançados e as conclusões a que os autores chegaram.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos para composição do *corpus* da presente revisão.



*PubMed: United States National Library of Medicine
**MeSH: Medial Subject Headings

***BVS: Biblioteca Virtual em Saúde
****DeCS: Descritores em Ciências da Saúde

Fonte: Elaborado pelos autores.

Foram encontrados o total de 8 artigos e após um mecanismo de refinamento na busca nas plataformas pelos critérios da inclusão foram incluídos 7 trabalhos, pois um encontrava-se fora do idioma selecionado. Esses foram sujeitos a uma análise profunda e observado se o assunto abordado condiz com o preconizado pelo presente estudo, obedecendo os critérios de exclusão.

3. Resultados e Discussão

A priori, com uma pesquisa sucinta dos trabalhos encontrados, selecionou-se 7 artigos para a construção de um assunto mais específico. Tendo em vista o melhor aproveitamento das informações, os resultados oriundos da revisão integrativa foram sintetizados de forma descritiva através da Tabela 1, evidenciando os aspectos mais relevantes ao presente estudo.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão sistemática que associam o tromboembolismo venoso e o uso de contraceptivos orais.

Autores	Título	Ano	Objetivos	Resultados
Traven, S. A., Farley, K. X., Gottschalk, M. B., Goodloe, J. B., Woolf, S. K., Xerogeanes, J. W., & Slone, H. S.	Combined oral contraceptive use increases the risk of venous thromboembolism after knee arthroscopy and anterior cruciate ligament reconstruction: an analysis of 64,165 patients in the Truven database	2021	Relatar a incidência de TEV, incluindo TVP e EP, em pacientes submetidos à artroscopia simples do joelho e reconstrução do LCA, e avaliar o uso de COCP como potencial fator de risco para TEV em pacientes submetidos à artroscopia de joelho.	Foram incluídas 64.165 pacientes. Embora a incidência geral de TEV tenha sido baixa, os pacientes que tomaram COCPs tiveram um risco aumentado de TVP ou EP em comparação com aqueles que não tomaram COCPs. Além disso, tabagismo e obesidade tiveram efeito sinérgico quando combinados ao uso de COCPs no risco de TEV. Especificamente, 3,1% dos pacientes com obesidade em COCPs e 4,0% dos fumantes em COCPs desenvolveram um TEV PO.
Sugiura, K., Kobayashi, T., & Ojima, T.	The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey	2021	Revelar as características epidemiológicas do TEV relacionado aos COCs no Japão.	Quatrocentos e vinte e cinco casos claramente relacionados a COCs foram analisados. As taxas de incidência anuais estimadas por 10.000 pessoas-ano de TEV, ATE e todos os tromboembolismos em todas as usuárias de COC foram 1,17, 0,33 e 1,50, respectivamente. A incidência de TEV foi de 35,2% em 30 dias do início dos COCs, 53,8% em 90 dias, 66,9% em 180 dias e 78,2% em 360 dias, independentemente do tipo de progestina. As razões de chance ajustadas por idade nos grupos obesos e abaixo do peso foram 2,33 e 0,98 para tromboembolismo geral, 2,59 e 0,77 para TEV e 1,11 e 1,28 para TEA em comparação com o grupo padrão, respectivamente.
Sugiura, K., Ojima, T., Urano, T., & Kobayashi, T.	The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population	2018	Analisar a incidência e o prognóstico de TEV associado a COCs por faixas etárias no Japão.	Foram analisados 543 eventos, exceto 38 eventos por idade desconhecida, nos quais apenas TVP foi o mais frequente, seguido de infarto cerebral, TEP com TVP, apenas TEP e trombose venosa cerebral. A razão TEA para tromboembolismo geral aumentou com o avançar da idade. O grupo de bom prognóstico foi comum (291 casos em TEV e 83 casos em TEA), seguido pelo grupo de mau prognóstico (46 casos em TEV e 34 casos em TEA). Todos os casos de TEA tiveram um prognóstico significativamente pior em comparação com todos os casos de TEV.
Shafran, D. M., & Wu, C.	Treatment of venous thromboembolism in a 22-year-old woman taking an oral contraceptive pill	2017	Relato de caso de uma mulher de 22 anos que compareceu ao pronto-socorro apresentando falta de ar. A paciente fazia uso de COCs desde os 17 anos de idade. A angiotomografia pulmonar confirmou o diagnóstico de EP, sendo iniciada rivaroxabana.	Em investigação posterior verificou que a paciente estava usando a pílula anticoncepcional oral apenas para contracepção e não queria anticoagulação indefinida. A pílula COC foi mantida por várias semanas durante a anticoagulação, momento em que a paciente recebeu um DIU e a pílula anticoncepcional oral foi interrompida. Como a exposição ao estrogênio foi descontinuada, a rivaroxabana foi continuada por três meses e depois interrompida. A paciente encaminhada a médica obstetra para planejamento pré-natal, bem como trombopprofilaxia com heparina de baixo peso molecular, durante a gestação e por seis semanas pós-parto.
Kobayashi, T., Sugiura, K., & Ojima, T.	Risks of thromboembolism associated with hormone contraceptives in Japanese compared with Western women	2017	Estimar os riscos atuais de tromboembolismo entre usuárias de COC em mulheres japonesas em comparação com mulheres ocidentais.	Os eventos tromboembólicos mais comuns associados ao COC foram TVP, EP e sua combinação. Os eventos tromboembólicos relatados aumentaram ano a ano, em associação com um aumento na quantidade de progestina estrogênio em baixa dose prescrita após a aprovação da cobertura para dismenorrea, em 2008 no Japão. Estima-se que a incidência de TEV em usuários japoneses de COC seja menor em comparação com seus colegas ocidentais. Em

Autores	Título	Ano	Objetivos	Resultados
				contraste, a frequência de todos os eventos tromboembólicos atingiu o pico em 90 dias do início do COC, como em estudos ocidentais. O risco de TEV no grupo com excesso de peso foi mais de duas vezes maior do que no grupo padrão, e a taxa de incidência específica por idade aumentou acentuadamente após os 40 anos de idade.
Sueta, D., Akahoshi, R., Okamura, Y., Kojima, S., Ikemoto, T., Yamamoto, E., Izumiya, Y., Tsujita, K., Kaikita, K., Katabuchi, H., & Hokimoto, S.	Venous thromboembolism due to oral contraceptive intake and spending nights in a vehicle-a case from the 2016 Kumamoto earthquakes	2017	Relatar o primeiro relato de TEP atribuído ao uso de ACO após terremotos.	Embora a paciente estivesse em uso oral de contraceptivos por seis anos, não havia nenhuma evidência para indicar o desenvolvimento de TEVs. Porém, supõe-se que a causa foi passar a noite em seu carro, cujos fatores podem ter contribuído para a formação de TEVs. Ainda, a paciente relata que não conseguia dormir por longos períodos de tempo porque o carro não era confortável. A falta de sono pode contribuir para o desenvolvimento de trombose.
Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine <i>et al.</i>	Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline.	2017	Verificar a associação de COCP com TEV.	Embora o TEV seja um evento raro em mulheres jovens em idade reprodutiva os ACOs aumentam o risco de TEV. Mulheres que tomam preparações contendo drospirinona e progestágenos de terceira geração parecem ter um risco ligeiramente maior de TEV em comparação com aquelas que tomam preparações de primeira e segunda geração. No entanto, o risco geral de TEV, mesmo com essas preparações, é baixo, aproximadamente 10-15 TEV/10.000 mulheres.

Legenda: TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda; EP: embolia pulmonar; LCA: ligamento cruzado anterior; COCP: anticoncepcional oral combinado; PO: pós-operatório; TEA: tromboembolismo arterial; IAM: infarto do miocárdio; DIU: dispositivo intrauterino; ACO: anticoncepcivos orais; TC: tomografia computadorizada; MIE: membro inferior esquerdo. Fonte: Autores.

De acordo com Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2017), embora o TEV seja raro em mulheres jovens em idade reprodutiva, o uso de anticoncepcionais orais ampliam o seu risco. Pacientes em uso de drospirinona e progestágenos de terceira geração apresentam superior risco de TEV comparativamente com aquelas em uso de primeira e segunda geração. Porém, o risco geral de TEV é reduzido, observando níveis em cerca de 10-15 TEV/10.000 mulheres.

Corroborando, Sueta *et al.* (2017), acrescenta como fator de risco a imobilidade nas pacientes do sexo feminino. Em contrapartida, os fatores de risco adicionais para TEV são obesidade, gestação, pequenas cirurgias de extremidades, insuficiência cardíaca e diátese trombótica. Por outro lado, os autores consideraram que os mecanismos de surgimento para o TEP foram pensados para abranger o resultado da formação de trombos diante do sedentarismo a longo prazo e desidratação devido a carência de água e alimentos, além do uso oral de anticoncepcional. Entretanto, o mais crítico, no presente estudo, foi a paciente passar a noite dentro de um carro, visto que não conseguia dormir por longos períodos. Como consequência, a falta de sono pode auxiliar para o surgimento de trombose.

De acordo com Kobayashi, et al., (2017), segundo o risco de embolia arterial e trombose, os autores verificaram que a diferença por tipo de progestina foi baixa, porém tornou-se superior em pacientes com faixa etária igual ou superior a 50 anos. Ademais, notaram reduzida taxa de mortalidade por tromboembolismo entre as pacientes em uso de contraceptivos orais combinados.

Apoiado em Sugiura *et al.* (2017), os casos de TEV apresentou superiores relatos em paciente em uso de contraceptivo oral combinado de quarta geração, posteriores a contraceptivo oral combinado de primeira, segunda e terceira geração. Observa-se que as taxas de bom prognóstico, excluindo desfechos desconhecidos, houve variação de 72,0% a 85,4% e as de mau prognóstico de 14,6% a 28,0%. Ao analisar os casos fatais, notou que o uso de contraceptivo oral combinado de terceira e quarta geração foram mais comentados do que os de primeira e segunda geração. Sendo assim, os autores concluíram a importância de esclarecer os benefícios e o risco tromboembólico quando realizarem a prescrição de contraceptivos orais combinados,

necessitando cuidados nas pacientes com idade superior a 40 anos, em especial naquelas com mais de 50 anos.

Sugiura, et al., (2021) realizaram uma pesquisa com mulheres japonesas com diagnóstico de TEV e em uso de contraceptivo oral combinado. A pesquisa examinou seis tipos de TEV e tromboembolismo arterial em todas as pacientes, a presença de EP, TVP, outras trombozes venosas, infarto cerebral, infarto do miocárdio e outras trombozes arteriais. Foi possível verificar 425 casos evidentemente referentes ao contraceptivo oral combinado, cuja incidência de TEV foi de 35,2% em 30 dias do início dos contraceptivos orais combinados, 53,8% em 90 dias, 66,9% em 180 dias e 78,2% em 360 dias, independentemente do tipo de progestina.

No estudo de Shafran e Wu (2017) houve o relato de caso de uma paciente de 22 anos de idade, que deu entrada ao pronto-socorro queixando de falta de ar. Referia que estava em uso de anticoncepcional oral combinado desde os 17 anos de idade. Foram solicitados exames de imagem confirmando o diagnóstico de EP, iniciando o tratamento com Rivaroxabana. Em investigação posterior descobriu que a paciente estava usando a pílula anticoncepcional oral apenas para contracepção, sendo mantida até a inserção do dispositivo intrauterino. Como a exposição ao estrogênio foi suspensa, indicou o uso de Rivaroxabana por três meses e, após paralisado. A paciente foi encaminhada para um especialista em medicina obstétrica para planejamento pré-natal e tromboprofilaxia.

Traven *et al.* (2021) incluíram 64.165 pacientes. Mesmo que a incidência geral de TEV tenha sido reduzida, os autores observaram que as pacientes em uso de anticoncepcional oral combinado apresentaram elevado risco de TVP ou EP quando comparados com aquelas que não fizeram uso de anticoncepcional combinado. Ainda, verificaram que o tabagismo e a obesidade possuíram efeito sinérgico ao serem combinados a utilização de anticoncepcional oral combinado no risco de TEV. Notadamente, evidenciou 3,1% pacientes com obesidade em uso de anticoncepcional oral combinado e 4,0% das tabagistas faziam uso de anticoncepcional oral combinado e apresentaram TEV pós-operatório. É evidente que as pacientes com múltiplos fatores de risco, como tabagismo, obesidade e uso de anticoncepcional combinado possuem *odds ratios* superiores a soma dos fatores de risco individuais, de forma isolada.

4. Considerações Finais

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, observa-se que o elevado risco de TVP ou EP são em pacientes que fazem uso de anticoncepcional combinados. Achados da literatura ainda não compreenderam qual contraceptivo oral é mais nocivo à saúde da mulher, entretanto, nota-se que a associação de drospirinona e progestágenos de terceira geração ou o contraceptivo oral combinado de quarta geração apresentam risco ligeiramente maior de TEV quando comparados com pacientes que fazem uso de primeira e segunda geração.

Além disso, apenas o uso de progestágeno na composição do contraceptivo apresentou reduzidas taxas. Sendo assim, observa-se que os casos fatais relacionados ao uso dos contraceptivos orais combinados de terceira e quarta geração foram mais frequentes do que os de primeira geração e o contraceptivo oral combinado de segunda geração.

Faz-se necessário, portanto, a realização de mais estudos que busquem analisar a associação entre tromboembolismo venoso e o uso de contraceptivos orais, a fim de aumentar o número de publicações científicas em revistas e apresentações em congressos para atingir um maior número de pessoas.

Referências

- Abbas, A. K., Fausto, N., & Kumar, V. (2010). *Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. (9a ed.) Elsevier.
- Baratloo, A., Safari, S., Rouhipour, A., Hashemi, B., Rahmati, F., Motamedi, M., Forouzanfar, M., & Haroutunian, P. (2014). The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Emergency*, 2(1), 1-11.

- Blanco-Molina, A., & Monreal, M. (2010). Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(2), 211–5.
- Bloemenkamp, K. W., Rosendaal, F. R., Helmerhorst, F. M., Büller, H. R., & Vandenbroucke, J. P. (1995). Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*, 346(8990), 1593-6.
- Crous-Bou, M., Harrington, L. B., & Kabrhel, C. (2016). Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 42(8), 808-20.
- Farmer, R. D., Lawrenson, R. A., Thompson, C. R., Kennedy, J. G., & Hambleton, I. R. (1997). Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet*, 349(9045), 83-8.
- Jick, H., Jick, S. S., Gurewich, V., Myers, M. W., & Vasilakis, C. (1995). Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*, 346(8990), 1589-93.
- Kobayashi, T., Sugiura, K., & Ojima, T. (2017). Risks of thromboembolism associated with hormone contraceptives in Japanese compared with Western women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(5), 789-97.
- Lidegaard, Ø., Nielsen, L. H., Skovlund, C. W., Skjeldstad, F. E., & Løkkegaard, E. (2011). Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*, 343, d6423.
- McDaid, A., Logette, E., Buchillier, V., Muriset, M., Suchon, P., Pache, T. D., Tanackovic, G., Kutalik, Z., & Michaud, J. (2017). Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users. *PLoS One*, 12(7), e0182041.
- Parkin, L., Skegg, D. C., Wilson, M., Herbison, G. P., & Paul, C. (2000). Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet*, 355(9221), 2133-4.
- Phillippe, H. M. (2017). Overview of venous thromboembolism. *The American Journal of Managed Care*, 23(20 Suppl), S376–82.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2017). Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertility and Sterility*, 107(1), 43-51.
- Rosendaal, F. R., & Reitsma, P. H. (2009). Genetics of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, (7 Suppl 1), 301-4.
- Rott, H. (2012). Thrombotic risks of oral contraceptives. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 24(4), 235-40.
- Shafran, D. M., & Wu, C. (2017). Treatment of venous thromboembolism in a 22-year-old woman taking an oral contraceptive pill. *CMAJ*, 189(47), E1459-60.
- Silva, G. M. D., Pesce, G. B., Martins, D. C., Carreira, L., Fernandes, C. A. M., & Jacques, A. E. (2021). Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 34, eAPE02321.
- Sueta, D., Akahoshi, R., Okamura, Y., Kojima, S., Ikemoto, T., Yamamoto, E., Izumiya, Y., Tsujita, K., Kaikita, K., Katabuchi, H., & Hokimoto, S. (2017). Venous thromboembolism due to oral contraceptive intake and spending nights in a vehicle—a case from the 2016 Kumamoto earthquakes. *Internal Medicine*, 56(4), 409-12.
- Sugiura, K., Kobayashi, T., & Ojima, T. (2021). The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 47(1), 198-207.
- Sugiura, K., Ojima, T., Urano, T., & Kobayashi, T. (2018). The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(9), 1766-72.
- Suissa, S., Spitzer, W. O., Rainville, B., Cusson, J., Lewis, M., & Heinemann, L. (2000). Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Human Reproduction*, 15(4), 817-21.
- Traven, S. A., Farley, K. X., Gottschalk, M. B., Goodloe, J. B., Woolf, S. K., Xerogeanes, J. W., & Slone, H. S. (2021). Combined oral contraceptive use increases the risk of venous thromboembolism after knee arthroscopy and anterior cruciate ligament reconstruction: an analysis of 64,165 patients in the Truven database. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 37(3), 924-31.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. (1995). Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet*, 346(8990), 1575-82.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. (1995). Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*, 346(8990), 1582-8.