

Use de Contraceptivos Oraís Combinados na Perimenopausa

(Use of Combined Oral Contraceptives in Perimenopausal Women)

Moon Kyoung Cho - Chonnam Med J 2018;54:153-158

*Prof. Dr. Benedito Fabiano dos Reis
(tradução e resumo)*

INTRODUÇÃO

A perimenopausa é definida como o intervalo de tempo que antecede a menopausa e começa nos dois anos anteriores à menopausa e termina 12 meses após a última menstruação referida.¹ A média da idade de uma mulher na perimenopausa é entre 40 e 50 anos de idade. Mulheres na perimenopausa podem apresentar ciclos menstruais irregulares, distúrbios de sangramento e sintomas climatéricos.

Contraceptivos orais combinados (COC) podem oferecer vários benefícios para a saúde, além de seu efeito contraceptivo (Tabela 1).²⁻⁸ Como há sintomas que comumente aparecem durante a perimenopausa, mulheres que recebem COC podem apresentar benefícios adicionais em comparação às mulheres na faixa etária dos 20 - 30 anos, tais benefícios adicionais podem promover uma melhor qualidade de vida. No entanto, a maioria das mulheres de meia-idade acredita que o uso de COC pode ser perigoso,⁹ e, em alguns casos, até mesmo os profissionais de saúde hesitam em prescrever por potenciais efeitos negativos na saúde. O objetivo da presente revisão é examinar as recomendações dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) sobre o uso de COC em mulheres na perimenopausa enquanto exploram seus benefícios e riscos.

Tabela 1: Benefícios contraceptivos e não contraceptivos associados a pílula oral combinada entre mulheres com mais de 40 anos de idade

Benefícios	Redução (%)
Contraceptivo	
Gravidez	> 90
Mortalidade materna	> 90
Abortos	> 90
Gravidez ectópica	> 90
Não contraceptivo	
Irregularidade menstrual	25-50
Dismenorréia	25-50
Sangramento uterino anormal	25
Câncer de ovário	50
Câncer de endométrio	50
Câncer colon-retal	50

MULHERES NA PERIMENOPAUSA PODEM USAR COC?

Em 2016, o CDC apresentou diretrizes, baseadas nas evidências científicas, sobre quais métodos anticoncepcionais podem ser usados com segurança quando várias condições médicas estão presentes.¹⁰ Nestas diretrizes, os métodos contraceptivos foram categorizados da seguinte forma: *categoria 1*, quando os métodos contraceptivos podem ser usados sem quaisquer restrições; *categoria 2*, quando os benefícios geralmente superam os riscos, quando os métodos contraceptivos são utilizados; *categoria 3*, quando os riscos superam os benefícios quando os métodos contraceptivos são utilizados; e *categoria 4*, quando os métodos contraceptivos não devem ser usados.

Nestas diretrizes, a única restrição de idade sobre o uso de COC mencionados é para mulheres com 35 anos ou mais que fumam 15 ou mais cigarros por dia. Assim, a própria idade não é uma contraindicação para os COC, e a diretriz menciona que podem ser usados até a menopausa.¹⁰ Entretanto, mulheres com menos de 40 anos se enquadram na *categoria 1* (uso irrestrito), enquanto que 40 anos ou mais caem na *categoria 2*. Quarenta anos de idade são usados como valor de corte não porque a própria idade é um problema, mas porque os riscos para algumas doenças, incluindo doenças cardiovasculares, aumentam com a idade e esses riscos podem aumentar ainda mais quando se utiliza COC. Portanto, ao considerar o uso de COC, assim como em mulheres de outras faixas etárias, aquelas com 40 anos ou mais devem ser verificados quanto à presença de doenças que sejam contraindicações para os COC e para os fatores de risco associados a essas doenças. O quadro de referência rápida fornecido pelo CDC, que resume as condições que correspondem às *categorias 3 e 4* dos métodos contraceptivos podem ser útil na verificação de contraindicações ou fatores de risco e pode evitar sua superação.

Por exemplo, a quantidade de insulina nas injeções não aumenta para as mulheres com diabetes insulino-dependente ou não insulino-dependente que apresentam complicações vasculares, embora estejam tomando COC. Elas são, portanto, classificadas na categoria 2.¹⁰ No entanto, elas devem ser classificadas como *categoria 3 ou 4* nos casos em que o paciente apresenta nefropatia, retinopatia, neuropatia ou mais de 20 anos de história de diabetes. Em resumo, mesmo as mulheres com 40 anos ou mais podem usar COC se não forem obesas, não fumarem, tiverem pressão arterial normal e não apresentarem nenhuma doença cardiovascular ou fatores de risco.¹¹

A taxa de gravidez tende a ser baixa.¹³ De acordo com um relatório de 2014 do Instituto Coreano do Desenvolvimento da Mulher, o percentual de gravidez não intencional entre mulheres com 40 anos ou mais foi de 26,9%, superior a 3,3% e 17,88%, encontrado para aqueles em seus 20 e 30 anos, respectivamente. Em outras palavras, a contracepção é necessária se a gravidez não for intencional, mesmo durante a perimenopausa. As diretrizes do CDC também mencionam que mesmo as mulheres com mais de 44 anos devem continuar usando contraceptivos se não quiserem engravidar,¹⁴ e as recomendações da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASMR) e da Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS) também indicam que a contracepção deve ser usada até 12 meses após a data da última menstruação.^{15,16}

Os COC são um métodos contraceptivos altamente eficazes, com uma taxa de falha <1%.² Mesmo assim, as pessoas que concluíram o planejamento familiar geralmente escolhem métodos permanentes de controle de natalidade (laqueadura ou vasectomia) e, assim, o uso real de COC entre as mulheres na perimenopausa é relativamente menor do que entre as mulheres na faixa etária dos 20 e 30 anos.¹⁷ No entanto, mesmo as mulheres que passaram por cirurgia permanente de controle da natalidade podem usar COC para outros fins, se os efeitos adicionais forem necessários, como para o controle de alguns sintomas da perimenopausa. Uma das indicações é a regulação do ciclo menstrual

durante a perimenopausa. Aproximadamente 90% das mulheres experimentam mudanças em seus padrões menstruais por 4-8 anos antes que a menopausa seja alcançada.¹⁸ Tais mudanças podem ter a forma de ciclos menstruais mais curtos ou mais longos, bem como escapes, sangramento menstrual excessivo e / ou sangramento imprevisível. Nesses casos, enquanto outras causas subjacentes forem eliminadas, os ciclos menstruais podem ser efetivamente controlados pelo uso de COC em 80% dos casos.³ Se o objetivo dos COC for controlar o ciclo menstrual, então recomenda-se utilizar COC contendo 30-35 µg de etinilestradiol, uma vez que o uso de COC contendo 20 µg de etinilestradiol resulta em uma incidência significativamente maior de sangramento irregular e descontinuação da droga.¹⁹ O pico de incidência de sangramento uterino anormal (SUA) ocorre no final dos 40 anos. Os COC podem reduzir a intensidade do fluxo de sangramento menstrual em aproximadamente 40%.⁴ Os COC adequados incluem uma droga de combinação de valerato de estradiol/dienogeste aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de SUA.²⁰ Em 70% daqueles que utilizaram esta medicação pode reduzir a quantidade de sangramento menstrual em mais de 50%.²¹ Certamente, pílulas monofásicas contendo etinilestradiol também podem ser usadas. Nesses casos, em vez de um regime padrão com 21-24 dias de administração de medicamentos, seguindo de 4-7 dias de intervalo sem pílula, recomenda-se o regime estendido e o intervalo sem pílula para a cada 3 meses ou continuando a administração de fármacos por 6 ou 12 meses pode ser mais eficaz em reduzir a quantidade de sangramento menstrual.²² No entanto, quando a pílula é tomada continuamente, pode ocorrer escapes a medida que o período de administração aumenta. Nessa situação, a quantidade de sangramento menstrual pode ser efetivamente reduzida usando um regime sob medida, onde os COC são usados até que ocorra sangramento, e se o sangramento por mais de 3 dias, a droga é descontinuada por 3-4 dias.^{23,24}

Os COC também podem reduzir a dismenorréia, para um regime estendido ou contínuo pode ser mais efetivo.²⁵ Um regime estendido também pode ser útil para lidar com a cefaleia relacionada à menstruação ou pré-menstrual.²⁷⁻²⁸ Aproximadamente 70-80% das mulheres na perimenopausa apresentam sintomas vasomotores,²⁹ e os COC podem ser usados para controlar tais sintomas vasomotores.^{30,31}

Os COC também têm um efeito preventivo para algumas doenças, pois reduzem o risco de câncer endometrial, e esse efeito aparece imediatamente após a administração e aumenta proporcionalmente com a duração do uso. Mesmo após a suspensão da droga, o efeito pode ser sustentado por 30 anos.⁵ Um efeito preventivo contra o câncer epitelial de ovário também aparece dentro do primeiro ano de administração da droga, aumenta proporcionalmente com a duração do uso, e é mantido durante 20-30 anos após a descontinuação. Mesmo que a duração da administração da droga seja menor que 1 ano, o efeito de redução do risco pode ser mantido por 20 anos após a descontinuação.^{6,7} O uso de COC também pode reduzir o câncer colorretal em aproximadamente 20%.⁸ As a incidência de câncer aumenta com a idade, o efeito preventivo dos COC no câncer pode ser considerado especialmente importante para as mulheres de meia-idade. Os COC também têm efeitos de proteção óssea, já que após a idade de 40 anos, sabe-se que a densidade mineral óssea (DMO) diminui em 1% a cada ano e, se as mulheres na faixa dos 40 anos utilizarem COC, elas serão capazes de manter a DMO.^{34,35} Mulheres tomando COC por pelo menos 6 anos antes da menopausa pode aumentar significativamente a DMO no colo do fêmur e coluna lombar após a menopausa, em comparação com aqueles que não fizeram uso.³⁶ Embora não haja muitos estudos abordando se o uso de anticoncepcionais na perimenopausa pode reduzir o risco de fraturas após a menopausa, após os 40 anos, pode reduzir o risco de fratura de quadril em 30%.³⁷

COMO EXPLICAR O POTENCIAL IMPACTO NEGATIVO À SAÚDE COM O USO DE COC?

Embora os COC ofereçam muitos benefícios, ainda há pontos de vista negativos sobre estes. Portanto, ao recomendar COC as pacientes, é importante descrever os riscos que podem ocorrer, para que a

paciente possa entender com precisão o potencial impacto negativo na saúde dos COC e manter a conformidade.³⁸

1. Câncer de mama

Em estudos que analisaram dados coletados principalmente antes de 2000, a maioria dos resultados sugeriu que os COC causam um aumento estatisticamente significativo no risco de câncer de mama.^{39,40} No entanto, estudos recentes sobre COC com baixas doses de estrogênio relataram que o risco de câncer de mama associado quando comparado com COC é menor do que o relatado anteriormente (RR = 1,08).⁴¹⁻⁴³ Quando um risco de 1,08 vezes é aplicado à prevalência de câncer de mama em mulheres na faixa dos 40 anos na Coreia, a incidência adicional de câncer de mama com o uso de COC são 3,4 por 10.000 pessoas a cada ano, o que é considerado um evento raro no que diz respeito à frequência de reações adversas a medicamentos, conforme definido pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas. Além disso, não há evidências de que os COC após os 45 anos de idade resultem em um risco maior de câncer de mama, em comparação com aqueles com idade inferior a 45 anos.

2. Tromboembolismo venoso (TEV)

A diminuição da dose de estrogênio nos COC resultou em uma leve diminuição no risco de TEV.⁴⁴ No entanto, o risco ainda era aproximadamente 3-6 vezes maior do que o das não usuárias.⁴⁵⁻⁴⁷ Os TEV podem causar sérios desfechos, e assim, deve ser explicado antes da administração do medicamento. As pacientes devem ser instruídas a consultar seu médico imediatamente quanto os sintomas característicos de TEV, como dor abdominal superior, dor torácica, dor de cabeça intensa, deficiência visual e dor e edema na parte inferior das pernas aparecerem.¹² No entanto, o aumento do risco de TEV devido aos COC equivale a apenas 1/10 do risco aumentado durante a gravidez ou a 1/2 no período puerperal.⁴⁸ Quando um risco relativo de 3-6 vezes foi aplicado à prevalência de TEV entre as mulheres coreanas na faixa dos 40 anos em 2008 (0,97 por 10.000 pessoas), a incidência adicional de TEV em mulheres na faixa etária de 40 anos tomando COC pode ser vista como um evento raro, pois os TEV ocorrem em aproximadamente 2 por 10.000 pessoas a cada ano quando utilizam COC contendo levonorgestrel e 3-5 por 10.000 pessoas a cada ano quando usam COC contendo gestodeno ou desogestrel.

3. Infarto agudo do miocárdio (IAM)

Os COC aumentam o risco relativo de IAM em 1,6 vezes.⁵⁰ Quando este risco é aplicado à incidência de IAM entre as mulheres coreanas com idade entre 45 e 54 anos (9,6 por 10.000 pessoas),⁵¹ a incidência adicional de infarto agudo devido ao uso de COC foi de 5,7 por 10.000 pessoas por ano, o que também é visto como um evento raro.

4. Efeito no metabolismo

De acordo com um estudo de coorte publicado em 2005, a tolerância à glicose, triglicérides, albumina sérica, transaminase glutâmica oxalacética sérica e níveis séricos de transaminase glutâmica-pirúvica aumentaram e os níveis de colesterol total, colesterol HDL, bilirrubina total e fosfatase alcalina diminuíram em mulheres na perimenopausa tomando COC quando comparados com aquelas que não estavam utilizando. No entanto, estas alterações foram clinicamente insignificantes e os valores estavam dentro dos limites normais. As limitações deste estudo foram de que foi um estudo de curto prazo realizado por apenas 6 meses e seu tamanho amostral foi pequeno.⁵²

QUANDO OS COC DEVEM SER SUSPENSOS EM MULHERES NA PERIMENOPAUSA?

As doses de estrogênio nos COC são 4-7 vezes maiores do que nos regimes específicos da menopausa, e assim, continuar a usar COC após a menopausa pode levar a riscos desnecessariamente elevados relacionados à saúde.⁵⁴ Portanto, é importante descontinuar os COC no momento apropriado, ou mudar para a terapia hormonal da menopausa, se necessário. Em geral, a menopausa é definida como ausência de menstruação por 12 meses consecutivos, mas mulheres que utilizam COC podem continuar a apresentar sangramento de privação, mesmo durante a menopausa ou em amenorréia, mesmo que não estejam na menopausa e, portanto, a menopausa não poderia ser diagnosticada pelo estado ou duração da amenorréia.⁹ Um método para verificar a menopausa enquanto estiver tomando COC é descontinuar o uso por 2-3 meses aos 50 anos de idade e observar se a menstruação retorna. No entanto, este método não é adequado quando se utiliza COC não apenas para fins de controle de sintomas, mas também para propósitos contraceptivos.³⁸ Enquanto estiver tomando COC, o status menopausal pode ser verificado avaliando os níveis séricos de FSH e os sintomas vasomotores durante os intervalos sem comprimidos, considerando a idade da paciente.³⁸ Na idade de 50 anos, se o nível de FSH for analisado no 7º dia do intervalo sem pílula, duas vezes em um intervalo de 6 a 8 semanas, e se ambas as análises mostrarem $FSH \geq 30$ UI / L, então a paciente pode ser diagnosticada como após a menopausa. Se os resultados mostrarem o $FSH < 30$ UI / L, a paciente pode fazer o acompanhamento em intervalos de 1 ano.⁵⁵ Há estudos que recomendam a dosagem no 14º dia do intervalo sem comprimidos, como alternativa ao sétimo dia por poder produzir falsos negativos, o que significa que os resultados podem indicar a perimenopausa, mesmo que a paciente já esteja na menopausa. Nos casos em que os COC são descontinuados por 14 dias, outro método de contracepção de apoio seria necessário se o medicamento estivesse sendo usado para contracepção.

CONCLUSÃO

Em mulheres na perimenopausa, os COC podem ser usados não apenas pelo seu efeito contraceptivo, mas também pela melhora de vários sintomas que comumente aparecem durante esta fase, incluindo irregularidade menstrual, sangramento uterino anormal, dismenorreia e sintomas vasomotores. Além disso, os COC também podem ajudar a reduzir o risco de câncer endometrial, câncer de ovário e câncer colorretal, além de manter a DMO. Embora os COC possam aumentar o risco de câncer de mama, TEV e IAM, os eventos adicionais que ocorrem são considerados raros, mesmo para pacientes na faixa dos 40 anos. Portanto, mesmo mulheres na perimenopausa podem usar COC com segurança, desde que não sejam obesas, não fumem e tenham pressão arterial normal, sem doença cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159-68.
2. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kwal D, Policar MS, eds. *Contraceptive technology*. 20th ed. New York: Ardent Media, 2011;158.
3. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafrissen M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;96:913-20.
4. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:66-70.
5. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16:1061-70.
6. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.
7. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, et al. Combined oral contraceptive use and epithelial ovarian cancer risk: time-related effects. *Epidemiology* 2008; 19:237-43.
8. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489-98.
9. Linton A, Goloboff A, Shulman LP. Contraception for the perimenopausal woman. *Climacteric* 2016;19:526-34.

10. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1-103.
11. Mendoza N, Soto E, Sánchez-Borrego R. Do women aged over 40 need different counseling on combined hormonal contraception? *Maturitas* 2016;87:79-83.
12. Ruan X, Mueck AO. Oral contraception for women of middle age. *Maturitas* 2015;82:266-70.
13. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17:1399-403.
14. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ, et al. U.S. Selected Practice Recommendations for contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1-66.
15. Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014;21:1038-62.
16. American Society for Reproductive Medicine. The menopausal transition (perimenopause): what is it? *Am Soc Reprod Med* 2015. Available from: https://www.reproductivefacts.org/globalassets/rf/news-and-publications/bookletsfact-sheets/english-fact-sheets-and-info-booklets/menopause_transition_perimenopause_what_is_it_factsheet.pdf.
17. Lader D, Hopkins G. Contraception and sexual health 2007/08. *Dyffryn: Office for National Statistics; 2007 Aug.*
18. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci* 2011;124:229-36.
19. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD003989.
20. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:777-87.
21. Fraser IS, Jensen J, Schaefer M, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest. *Contraception* 2012;86:96-101.
22. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7): CD004695.
23. Godfrey EM, Whiteman MK, Curtis KM. Treatment of unscheduled bleeding in women using extended- or continuous-use combined hormonal contraception: a systematic review. *Contraception* 2013;87:567-75.
24. Stephenson J, Shawe J, Panicker S, Brima N, Copas A, Sauer U, et al. Randomized trial of the effect of tailored versus standard use of the combined oral contraceptive pill on continuation rates at 1 year. *Contraception* 2013;88:523-31.
25. Kwicien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception* 2003;67:9-13.
26. Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004695.
27. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache* 2007;47:27-37.
28. Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, Rapkin AJ, Skouby SO, Smith L, et al. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception* 2012;85:437-45.
29. Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM. Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Womens Health* 1997;3:103-20.
30. Shargil AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three-year prospective study. *Int J Fertil* 1985;30:18-28.
31. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD004143.
32. Blümel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Aparicio R, Mamani L. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. *Menopause* 2001;8:286-9.
33. Kaunitz AM. Clinical practice. Hormonal contraception in women of older reproductive age. *N Engl J Med* 2008;358:1262-70.
34. Kuohung W, Borgotta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000;61:77-82.
35. Gambacciani M, Cappagli B, Lazzarini V, Ciaponi M, Fruzzetti F, Genazzini AR. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density. *Maturitas* 2006;54:176-80.
36. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993;83:100-2.
37. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1481-4.
38. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas* 2013;76:235-42.



39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
40. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
41. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1931-43.
42. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:635-48.
43. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:402-14.
44. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* Moon Kyoung Cho Use of Combined Oral Contraceptives in Perimenopausal Women 2014;(3):CD010813.
45. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:380-9.
46. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298.
47. Baratloo A, Safari S, Rouhipour A, Hashemi B, Rahmati F, Motamedi M, et al. The risk of venous thromboembolism with different generation of oral contraceptives; a systematic review and meta-analysis. *Emerg (Tehran)* 2014;2:1-11.
48. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion Number 540: risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2012;120:1239-42.
49. Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Thromb Haemost* 2011;9:85-91.
50. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD011054.
51. Hong JS, Kang HC, Lee SH, Kim J. Long-term trend in the incidence of acute myocardial infarction in Korea: 1997-2007. *Korean Circ J* 2009;39:467-76.
52. Suwikrom S, Jaisamrarn U. Comparison of the metabolic effects of oral contraceptive and nonhormonal contraceptive use in women over 40 years old. *Contraception* 2005;71:183-7.
53. Hardman SM, Gebbie AE. Hormonal contraceptive regimens in the perimenopause. *Maturitas* 2009;63:204-12.
54. Fritz MA, Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011;1047.
55. Creinin MD. Laboratory criteria for menopause in women using oral contraceptives. *Fertil Steril* 1996;66:101-4.