

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO A FATORES GENÉTICOS, TABAGISMO E USO DE ANABOLIZANTES ESTEROIDES SINTÉTICOS: RELATO DE CASO

VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED WITH GENETIC FACTORS, SMOKING AND USE OF SYNTHETIC STEROID ANABOLIZERS: CASE REPORT

IARA OLIVEIRA ALVES¹, MARIA EDUARDA PEREIRA SOARES LOPES¹, RIVIA MARA MORAIS E SILVA², ANALINA FURTADO VALADÃO^{3*}

1. Acadêmica do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Farmacêutica. Doutora em Ciências Farmacêuticas (UFMG); 3. Farmacêutica. Doutora em Bioquímica e Imunologia (UFMG). Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

*Rua João Patrício Araújo, número 179, Veneza I, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. analina.valadao@univaco.edu.br

Recebido em 06/07/2020. Aceito para publicação em 17/08/2020

RESUMO

Introdução: O tromboembolismo venoso (TEV) possui uma etiologia multifatorial e é influenciado pelos fatores de risco adquiridos e genéticos. O uso de recursos ergogênicos, sobretudo os esteroides androgênicos anabólicos (EAA), é um risco à saúde, tendo em vista os efeitos adversos sobre vários sistemas orgânicos, destacando-se a predisposição à hipercoagulabilidade, que pode levar a quadro de tromboembolismo venoso. Os riscos são potencializados em pessoas com predisposição genética para trombofilia e com hábitos tabagistas. **Objetivo:** Relatar a história clínica de um paciente do sexo masculino que aos 25 anos desenvolveu TEV, e evidenciar as etiologias desta patologia. **Conclusão:** Alguns pacientes apresentam riscos aumentados de tromboembolismo devido a fatores genéticos, ao uso de anabolizantes e hábitos tabagistas. Os usuários de EAA, em sua maioria, são jovens e muitas vezes desconhecem os graves efeitos adversos. Também é importante salientar que grande parte da população não compreende os riscos genéticos para trombofilia.

PALAVRAS-CHAVE: Tromboembolismo Venoso, fatores genéticos, fatores ambientais.

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) has a multifactorial etiology and is influenced by acquired and genetic risk factors. The use of ergogenic resources, especially anabolic androgenic steroids (AAS), is a health risk, in view of the adverse effects on various organic systems, especially the predisposition to hypercoagulability, which can lead to venous thromboembolism. The risks are heightened in people with a genetic predisposition to thrombophilia and with smoking habits. **Objective:** To highlight the importance of screening for environmental and genetic risk factors that trigger and enhance the occurrence of the disease. **Conclusion:** Some patients are at increased risk of thromboembolism due to genetic factors, the use of anabolic steroids and smoking habits. Most AAS users are young and are certainly unaware

of the serious adverse effects. It is also important to note that a large part of the population does not understand the genetic risks for thrombophilia.

KEYWORDS: Venous thromboembolism, genetic factors, environmental factors.

1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV), incluindo TVP (trombose venosa profunda) e embolia pulmonar (EP), é a terceira doença cardiovascular mais frequente, com uma incidência anual de 100-300 por 100.000 habitantes no mundo¹.

O desequilíbrio da homeostasia gera uma doença multifatorial, com etiologia relacionada aos fatores genéticos e adquiridos, e esses frequentemente, correlacionam-se em um mesmo paciente².

Os fatores de risco para o TEV estão relacionados ao aumento da coagulabilidade, que pode ser de origem genética ou adquirida, ou por alteração do fluxo sanguíneo e lesão endotelial. Os principais fatores adquiridos são hospitalização ou grandes cirurgias, neoplasia, trauma, gravidez, uso de contraceptivos orais, o aumento da idade e peso, tabagismo e uso de hormônios esteroides³. As duas principais causas genéticas associadas a um aumento do risco de eventos tromboembólicos são a mutação do Fator II-Protrombina e o Fator V de Leiden (FVL)⁴.

A TVP é caracterizada pela coagulação sanguínea anormal nos vasos profundos, formando trombos venosos. Os trombos são constituídos por redes de fibrina que envolvem as hemácias e algumas plaquetas em áreas de estase sanguínea, após ativação do sistema de coagulação⁵. Ocorre exacerbação da coagulação sanguínea, explicada pela tríade de Virchow⁶.

A EP refere-se à obstrução da artéria pulmonar ou de um dos seus ramos por tumor, lípidos ou trombo, originado em outras partes do corpo⁷. Segundo Panico

et al. (2015)⁸, a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular estima que 5 a 15% dos pacientes não tratados da TVP podem morrer por EP. A adoção de estratégias diagnósticas e terapêuticas é crucial para evitar síndrome pós-trombótica (edema, dor em membros inferiores, pigmentação e ulcerações na pele).

Clinicamente, deve-se suspeitar da TVP no paciente com quadro de dor, edema unilateral de membro, cianose, aumento da temperatura localizada e alteração da coloração cutânea. O quadro clínico pode ser inespecífico e apresentar-se de acordo com o acometimento das veias e da extensão trombótica. Cerca de 80 a 90% dos casos ocorrem em membros inferiores⁹.

Os sintomas mais comuns em pacientes com EP são: dispneia em repouso ou com esforço, dor pleurítica, tosse, ortopneia e hemoptise. Apresentações menos comuns incluem arritmias, síncope e colapso hemodinâmico¹⁰.

A doença é, frequentemente, passível de ser prevenida, por isso é válido investir em profilaxia e rastreamento. O diagnóstico inicialmente é clínico, entretanto é imprescindível a avaliação baseada em escores de estratificação de riscos, exames laboratoriais e de imagens para a confirmação⁸.

O diagnóstico diferencial para TVP inclui patologias que podem cursar com sinais flogísticos, como celulite, erisipela e insuficiência venosa sem trombose¹¹. Para os pacientes que apresentam sinais e sintomas de EP, as principais afecções que podem se assemelhar ao quadro são: insuficiência cardíaca, pneumonia, isquemia miocárdica, exacerbação aguda de doença pulmonar crônica, pneumotórax e dor musculoesquelética¹².

Após diagnosticada, o tratamento visa principalmente amenizar os riscos de complicações e sequelas. A gravidade e o acometimento indicam o manejo do tratamento, sempre baseado na anticoagulação. A terapia interfere diretamente na diminuição da mortalidade associada ao TEV¹³.

Diante do exposto, este estudo objetiva descrever um relato de caso de um paciente, sexo masculino, diagnosticado com TEV aos 25 anos, e evidenciar a importância de rastreio dos fatores de risco ambientais e genéticos que desencadeiam e potencializam a ocorrência da doença.

2. CASO CLÍNICO

No presente artigo, relata-se o caso de um adulto do sexo masculino, caucasiano, que aos 25 anos compareceu ao hospital, com dor na panturrilha direita. Negou comorbidades e alergias prévias. Diante da hipótese diagnóstica de dor muscular, foi prescrito Tandrilax[®] (caféina, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol), com melhora significativa.

Após duas semanas, retornou com fortes dores nas costas, febre, tosse e hemoptise. O paciente foi internado por quinze dias para tratamento empírico de tuberculose. Concomitantemente, a dor no MID (membro inferior direito) persistia, e aumentava de intensidade progressivamente. Após muitas queixas, o paciente foi submetido ao exame Eco Doppler venoso em MID, que

comprovou obstruções venosas em membro, e angiografia pulmonar tomográfica computadorizada, que evidenciou a presença de trombo em artéria pulmonar. Diante dos exames, o paciente foi diagnosticado com TVP e EP, confirmando TEV. Iniciou o tratamento no hospital, e depois recebeu alta com prescrição de varfarina para uso contínuo como terapia anticoagulante.

Ao investigar os fatores de risco individuais, o paciente afirmou ser tabagista, de aproximadamente vinte cigarros por dia, desde os vinte anos de idade. Com objetivo de hipertrofia muscular, relatou o uso de anabolizantes injetáveis, uma vez por semana, por três meses de Deca-Durabolin[®] e Durateston[®], oito meses antes do primeiro evento de TVP. Em sua rotina de trabalho, passava em média, oito horas diárias em pé. Não tinha conhecimento de histórico familiar progressivo de TVP.

Apesar do relato de uso de esteroides androgênicos anabólicos (EAA) por três meses, o quadro trombótico não era compatível com a clínica tão grave em um paciente jovem. Em busca de mais esclarecimentos, foi realizado rastreio genético para trombofilia. Os resultados mostraram mutação em homozigose no Fator V - Fator V de Leiden - e em heterozigose no Fator II - G20210A, (Quadro 1), fato que, associado ao uso de EAA e hábito tabagista, justificou o quadro clínico.

Quadro 1. Fatores de risco do paciente.

FATOR DE RISCO	CLASSIFICAÇÃO	CARACTERIZAÇÃO
Tabagismo	Adquirido	Cigarro branco - 20 cigarros/dia por 21 anos
Anabolizante injetável	Adquirido	Deca- Durabolin e Durateston – Uma vez por semana por três meses
Fator V - Leiden	Genético	Homozigose
Fator II - Protrombina	Genético	Heterozigose



Figura 1. Região perimaleolar em MID apresentando úlcera de estase venosa. **Fonte:** Foto cedida pelo paciente.

Aos 27 anos, foi diagnosticado com novo evento trombótico, que acarretou o início de uma úlcera de estase de difícil cicatrização na região do maléolo

medial do pé direito. A partir desse momento, MID passou a apresentar frequentemente edema considerável em seu terço distal. Já a região perimaleolar manifestou empastamento, dermatite ocre, lipodermatoesclerose e, por vezes, sinais flogísticos (Figura 1). O paciente relatou a presença de câibras e dores constantes em MID com acentuação ao deambular e amenização ao elevar o membro.

Aos 30 anos, realizou Ultrassonografia com Doppler Venoso de MID, que detectou no sistema venoso superficial, incompetência segmentar de Safena Magna e da Safena Parva. Apresentou também, no sistema venoso profundo, incompetência de veia Femoral Comum, Femoral Profunda, Femoral Superficial, Poplítea, Gastrocnêmia e Tibial Posterior. Aos 34 anos, repetiu o exame que evidenciou, também obstrução na veia Femoral Superficial e Gastrocnêmia.

Aos 38 anos, realizou o procedimento cirúrgico para remoção da veia Safena Magna direita. A safenectomia sucedeu-se sem intercorrências.

Com 42 anos, está aposentado por invalidez e permanece com o hábito tabagista. Segue sem acompanhamento ambulatorial com especialista e com persistência da úlcera de estase em região maleolar direita. As dores são constantes, sendo necessário o uso de Ibuprofeno 600 mg, a cada quatro horas, e Daflon® 500 mg, duas vezes ao dia.

3. DISCUSSÃO

Como citado por Di Nisio, Van Es e Büller (2016)¹⁴, o TEV é a terceira doença vascular mais prevalente, após infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. É perceptível o aumento constante da incidência dessa patologia, em decorrência do envelhecimento da população; da maior prevalência de comorbidades associadas ao TEV, como obesidade, câncer e insuficiência cardíaca; além da melhora da sensibilidade e maior uso dos exames de imagem para o diagnóstico.

Corroborando a literatura, Kafeza *et al.* (2016)¹⁵ afirmam que os principais sintomas clínicos da TVP, como edema, sensação de peso, dor, vermelhidão e alterações de sensibilidade nas pernas são inespecíficos, o que torna o diagnóstico desafiador. Ainda, ressaltam as possíveis complicações dessa doença, como EP, TVP recorrente e síndrome pós-trombótica (acomete 20 a 50% dos pacientes).

Existem inúmeros fatores de risco bem estabelecidos na literatura relacionados a trombofilia, a exemplo dos descritos por Kumar *et al.* (2016)¹⁶. Dentre estes, como fatores de risco genéticos, a mutação do Fator V de Leiden e do Fator II Protrombina são apresentados pelo paciente do caso em questão. Acerca dos fatores de risco adquiridos, encontram-se o uso de anabolizantes e o tabagismo.

Estudo para análise da presença ou não das mutações genéticas realizado no Brasil, no estado de São Paulo, por Herkenhoff (2013)¹⁷, com pacientes suspeitos de

trombofilia, mostrou que 94% dos casos estudados possuíam homozigose para o gene do Fator V de Leiden e 97% homozigose para o gene da protombina. Esses resultados são favoráveis ao uso de identificação genética para casos com hipótese diagnóstica de trombofilia sem o diagnóstico concluído.

Sabe-se que as trombofilias hereditárias e adquiridas aumentam o risco de TEV. No entanto, de acordo com Connors (2017)¹⁸, em sua publicação no *New England Journal of Medicine*, a maioria dos pacientes com TEV não deve ser testada para trombofilia. Tal fato se deve à limitação ou inexistência de dados que apontam a utilidade clínica e o benefício dos testes ou a vantagem da profilaxia baseada apenas no status de trombofilia. Na literatura, o teste para trombofilia hereditária é controverso, e as recomendações não são uniformes.

O número de usuários de testosterona é incerto, fato que gera preocupação devido ao uso inadequado e eventos adversos. Embora os estudos publicados sejam escassos, os dados clínicos demonstram aumento do risco de TEV nos pacientes que utilizam EAA.

De acordo com Severo *et al.* (2012)¹⁹ em estudo transversal realizado pela Sociedade Europeia de Cardiologia, observou-se que os atletas usuários de EAA apresentaram função endotelial reduzida, em comparação com atletas não usuários. Além disso, os que utilizaram anabolizantes também apresentaram alterações importantes nos marcadores de risco aterotrombóticos, como elevação da pressão arterial em repouso, maior contagem de plaquetas e níveis de PCR ultrasensível acompanhados por níveis baixos de HDL-colesterol.

Glueck e seus colaboradores (2013)²⁰, realizaram diversos estudos para estabelecer a relação de TEV com o uso de testosterona exógena. Em 2013, publicaram na revista *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* um estudo com homens hospitalizados nos últimos três anos devido a TVP e/ou EP, para determinar a prevalência do uso de testosterona exógena com subsequente desenvolvimento de TVP-EP. Dos 596 homens, 110 estavam mortos; 97 tinham câncer, o qual acreditavam ser a causa da TVP-EP; 250 não podiam ser contatados; restando 139, dos quais 7 haviam feito uso de testosterona exógena antes e na época de suas admissões. No total, 5 dos 7 eventos de TVP-EP ocorreram dentro de 3 meses do início do emprego de testosterona exógena. Dos 7 homens tratados com testosterona exógena, todos os 5 submetidos à avaliação apresentaram trombofilia ou hipofibrinólise familiar previamente não diagnosticada, sugerindo uma interação trombótica entre testosterona exógena e trombofilia-hipofibrinólise.

Houghton *et al.* (2018)²¹ conduziram uma revisão sistemática que examinou a associação entre a terapia com testosterona em homens e TEV. Realizaram pesquisas abrangentes, englobando ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que examinaram a associação entre testosterona exógena e

TEV. Seis ensaios clínicos randomizados (n = 2.236) e 5 estudos observacionais (n = 1.249.640) foram incluídos. Cinco ensaios clínicos randomizados foram realizados em homens com hipogonadismo. Não houve evidência de uma associação estatisticamente significativa entre TEV e testosterona. Portanto, concluíram que a evidência atual é de baixa certeza, mas não suporta uma associação entre o uso de testosterona e TEV em homens.

Com base nessas publicações, entende-se que não há associação estatisticamente relevante de TEV com o uso de testosterona em homens que necessitam da terapia de reposição de testosterona ou naqueles previamente saudáveis. No entanto, em portadores de trombofilia, como no caso em estudo, essa associação mostrou-se muito evidente, inclusive durante a anticoagulação terapêutica.

Portanto, confirma-se a suspeita do presente relato de caso, de que o uso dos anabolizantes injetáveis Deca-durabolín® e Durateston®, ambos uma vez por semana por três meses com objetivo de hipertrofia muscular, associado a outros fatores, como a trombofilia, caracterizada pela mutação em homozigose no Fator V - Fator V de Leiden - e em heterozigose no Fator II - Protombina, foi um forte incitador e desencadeante do quadro clínico de TEV do paciente.

O tabagismo já era considerado um fator de risco bem estabelecido para a doença aterosclerótica, mas seu papel como fator de risco independente para TEV ainda permanecia controverso. Cheng *et al.* (2013)²² realizaram uma meta-análise, publicada na revista Plos Medicine, que resumiu todas as publicações, estudos prospectivos e estudos caso-controle para atualizar o risco de TEV em fumantes e determinar se existe uma relação dose-resposta. Realizaram uma pesquisa bibliográfica usando MEDLINE (fonte PubMed, 01 de janeiro de 1966 a 15 de junho de 2013) e EMBASE (1 de janeiro de 1980 a 15 de junho de 2013) sem restrições. Trinta e dois estudos observacionais envolvendo 3.966.184 participantes e 35.151 eventos de TEV foram identificados. Em comparação com os não-fumantes, os riscos relativos (RR) para o desenvolvimento de TEV foram de 1,17 para fumantes, sendo 1,23 para fumantes atuais e 1,10 para ex-fumantes. O risco aumentou 10,2% para cada 10 cigarros adicionais fumados por dia ou 6,1% para cada dez anos-maço adicionais. Na análise de 13 estudos ajustados para o IMC, o RR foi relativamente alto para fumantes atuais. Esse hábito foi associado a um risco absoluto de aumento de 24,3 casos por 100.000 pessoas por ano. Concluíram, assim, que o tabagismo está associado a um risco ligeiramente aumentado de TEV, e que o IMC parece ser um fator de confusão nas estimativas de risco.

Ainda, Anand (2017)²³, em sua publicação na revista Circulation, questionou o motivo pelo qual o cigarro não é reconhecido como um duplo patógeno para as disfunções venosas e arteriais. Parte, inicialmente, do

pressuposto de que fumar aumenta a viscosidade sanguínea, como evidenciado pelo aumento do fibrinogênio, e que as trombozes venosas tipicamente representam uma carga maior de coágulos em comparação com trombozes arteriais. Esse fato por si só, já explicaria a relação do tabagismo com TEV. Além disso, afirma que existem fatores de risco únicos para trombose arterial e venosa e alguns fatores de risco compartilhados para os quais as condições de estase, os estados de hipercoagulabilidade e a lesão vascular são os incitadores. Idade avançada, IMC elevado, tabagismo, história familiar de infarto do miocárdio, trombofilia, hormônios exógenos (terapia de reposição hormonal e contraceptivos combinados orais) e presença de citocinas pró-inflamatórias foram apontados como fatores de risco compartilhados para trombose venosa e arterial.

4. CONCLUSÃO

Os portadores da mutação no Fator V de Leiden e no Fator II-Protrombina que usam anabolizante e cigarro apresentam riscos aumentados de tromboembolismo venoso. Os usuários de anabolizantes, geralmente jovens, muitas vezes não reconhecem os graves efeitos adversos. Além disso, os riscos genéticos para trombofilia são desconhecidos por grande parte da população. Dessa forma, são necessárias medidas preventivas, para esclarecer a população sobre os riscos da utilização de anabolizantes, pois o prejuízo é grande, com danos permanentes e, muitas vezes, irreversíveis.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Imberti D, Becattini C, Bernardi E, *et al.* Multidisciplinary approach to the management of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis: a consensus on diagnosis, traditional therapy and therapy with rivaroxaban. *Internal and Emergency Medicine* 2018; 13(7):1037-49.
- [2] Baptista AV, Antunes L, Moreira J, *et al.* Trombose venosa profunda e sua relação com trombofilias e neoplasias: estudo retrospectivo. *Angiologia e Cirurgia Vascular* 2012; 8 (3):127-32.
- [3] Ehsani M, Imani A, Moravveji A. Prevalence of factor V Leiden, MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms in patients with deep vein thrombosis in Central Iran. *Molecular Biology Reports* 2018; 45(4):621-24.
- [4] Méan M, Limacher A, Stalder O, *et al.* Do factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations predict recurrent venous thromboembolism in older patients? *Am J Med* 2017; 130(10):1220 e17-e22.
- [5] Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, *et al.* Deep vein thrombosis: a clinical review. *Journal of Blood Medicine* 2011; 2(0):59-69.
- [6] Sequeira AI, Branco M, Teles A, *et al.* Trombose venosa profunda em idade pediátrica - estudo retrospectivo de 10 anos. *Revista Nascere e Crescer* 2016; 25(3):147-53.
- [7] Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. *UpToDate*. 2018. [acesso 27 mar. 2020] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute->

- pulmonary-embolism-in-adults?csi=5f5f2471-240a-4b42-8ea9-b5c858832ae5&source=contentShare
- [8] Panico MDB, Matielo MF, Porto CLL, *et al.* Projeto diretrizes da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculiar - SBACV Trombose Venosa Profunda: diagnóstico e tratamento 2015.
- [9] Barros MVL, Pereira VSR, Pinto DM. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. *Jornal Vascular Brasileiro* 2012; 11(2):137-43.
- [10] Liesching T, O'Brien A. Significance of a syncopal event. *Postgraduate medicine*. 2002; 111(1):19-20.
- [11] Cercas MRB. Trombose Venosa: Revisão a propósito de um Caso clínico. [tese] Portugal: Universidade de Lisboa, Portugal 2017.
- [12] Thompson, BT, Kabrhel C, Pena C. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. *UpToDate*. 2018. [acesso 21 de abril de 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-evaluation-and-diagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-acute-pulmonary-embolism>.
- [13] Fernandes CJCS, Junior LAJ, Gavilanes F, *et al.* Os novos anticoagulantes para o tratamento de tromboembolismo venoso. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2016; 42 (2):146-54.
- [14] Di Nisio M, Van Es N, BÜLLER HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 2016; 388(10063):3060-73.
- [15] Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, *et al.* A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebolog* 2016; 0 (0):1-16.
- [16] Kane AB, Kumar V, Aster JC. Distúrbios Hemodinâmico. *Doenças Tromboembólica e Choque*. In: *Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2016.
- [17] Herkenhoff ME. Analysis of factor V Leiden and prothrombin mutations in patients with suspected thrombophilia in São Paulo state - Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2013; 49(3):169-73.
- [18] Connors, JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377:1177-87.
- [19] Severo CB, Ribeiro JP, Umpierre D, *et al.* Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *European Journal of Preventive Cardiology* 2012; 20(2):195-201.
- [20] Glueck CJ, Caitlin RR, Schultz R, *et al.* Testosterone Therapy, Thrombophilia-Hypofibrinolysis, and Hospitalization for Deep Venous Thrombosis-Pulmonary Embolus. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2013; 20(3):244-49.
- [21] Houghton DE, Mouaz A, Barrioneuvo P, *et al.* Testosterone therapy and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 2018; 172 (0):94-103.
- [22] Cheng YJ, Liu ZH, Feng-Juan Y, *et al.* Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10 (9).
- [23] Anand SS. Smoking: A Dual Pathogen for Arterial and Venous Thrombosis. *Circulation* 2017; 135(1):17-20.