

Tromboembolismo Venoso e Terapia de Reposição Hormonal da Menopausa: Uma Análise Clínico-Epidemiológica

***Dimas José Campiolo
Sebastião F. de Medeiros***

*Faculdade de Farmácia e
Bioquímica (DJC), Universidade
de Cuiabá-UNIC; e Ambulatório
de Climatério (SFM),
Departamento de Ginecologia e
Obstetrícia da Universidade
Federal de Mato Grosso,
Cuiabá, MT.*

RESUMO

A terapia de reposição hormonal da menopausa (TRHM) tem sido empregada de forma crescente, visando benefícios a curto, médio e longo prazo. A ocorrência de potenciais riscos, incluindo câncer de mama, câncer endometrial e fenômenos tromboembólicos, está em constante avaliação. A associação entre a TRHM e risco de tromboembolismo venoso (TEV) tem sido alvo de muitas controvérsias. Vários estudos observacionais têm mostrado que mulheres usando TRHM possuem maior risco de TEV, principalmente no primeiro ano de reposição. Limitações metodológicas, controle inadequado de fatores de confundimento e outros vieses podem superestimar esse risco. A maioria dos estudos epidemiológicos disponíveis são de caso-controle e poucos ensaios clínicos bem desenhados foram realizados para analisar essa possível associação. As publicações existentes na Medline sobre o assunto, nos últimos 10 anos, foram levantadas, utilizando-se como palavras-chave para a busca: terapia de reposição hormonal, menopausa, tromboembolismo venoso, estrogênios e hemostasia. Publicações mais antigas de maior relevância foram também incluídas. Neste texto, faz-se uma análise da plausibilidade biológica e da consistência clínica-epidemiológica dessa associação. Concluiu-se que as mulheres usuárias da TRHM têm risco relativo de tromboembolismo venoso entre 2,1 e 3,5. O risco absoluto tem a dimensão de 14 a 32 eventos por 100.000 mulheres/ano. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:534-542)

Descritores: Terapia de reposição hormonal; Menopausa; Estrogênio; Hemostasia; Tromboembolismo venoso

ABSTRACT

Venous Thromboembolism and Hormonal Replacement Therapy in Menopause: A Clinical-Epidemiological Analysis.

Hormonal replacement therapy (HRT) in menopausal women has been grown as a result of the potential short-, medium-, and long-term benefits. The magnitude of risks, including breast and endometrial cancer, and thromboembolic events are in continuous evaluation. The association between HRT and risk of venous thromboembolism (VTE) has been the target of a number of controversies. Observational studies have shown that women on HRT have increased risk of VTE, mainly in the first year of use. Methodological limitations, unsuitable control of confounding variables, and other possible bias, could have overestimated this risk. The majority of available epidemiological data are case-control studies; a few well-designed clinical trials were also carried out to evaluate this possible association. Publications in Medline in the last ten years were revised using as key words: hormone replacement therapy, menopause, venous thromboembolism, estrogens, and hemostasis. Former relevant papers were also included. This text analyzes the biological plausibility and the clinical and epidemiological consistence of this association. It is concluded that HRT users have a 2.1 to 3.5 relative risk of venous thromboembolism. Otherwise, the absolute risk is estimated in

*Recebido em 03/08/02
Revisado em 10/06/03
Aceito em 30/06/03*

14-32 cases per 100,000 women/year. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:534-542)

Keywords: Hormone replacement therapy; Menopause; Estrogen; Hemostasis; Venous thromboembolism

O GRANDE INTERESSE EM EVIDENCIAR potenciais riscos e benefícios exercidos pela terapia de reposição hormonal da menopausa (TRHM), e proporcionar melhor qualidade de vida às mulheres menopausadas, tem levado à busca de respostas concretas aos potenciais benefícios e riscos desta medida, através de diferentes estudos epidemiológicos e ensaios clínicos. O alívio dos sintomas climatéricos a curto prazo (1) e benefícios a longo prazo, como a redução do risco de fraturas decorrentes da osteoporose (2) e do câncer colorretal (3-5) têm suporte em extensa literatura. Por outro lado, risco maior para doenças cardiovasculares e câncer de mama devem também ser considerados (5).

Recentes estudos observacionais têm indicado possível aumento no risco de tromboembolismo venoso com a TRHM (6-10). Essas observações levaram à suspeita de que estrogênios exógenos, como os usados na TRHM, poderiam elevar o risco de tromboembolismo. Este risco de tromboembolismo com a TRHM parece ser bem maior em mulheres com história pessoal ou familiar de trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar, assim como presença de severas veias varicosas, obesidade, cirurgia, trauma, câncer, ou permanência no leito por longo período.

O sistema de coagulação envolve a função de plaquetas, fatores coagulantes, fatores inibidores da coagulação e fibrinólise (11). O tromboembolismo venoso é resultante do desequilíbrio deste sistema, com predominância de um estado de hipercoagulação. São inibidores fisiológicos da coagulação a antitrombina III, um inibidor fisiológico da trombina e do fator Xa (12), o co-fator II da heparina e a proteína C. Essa proteína, associada ao co-fator proteína S, cliva e destrói os fatores Va e VIIIa (13).

O papel dos estrogênios e progestogênios utilizados na reposição hormonal no climatério sobre o sistema cardiovascular é examinado em extensa literatura. Neste sistema, a menopausa tem como aspectos desfavoráveis a elevação da resistência à insulina, da resistência vascular, da atividade das enzimas conversoras do angiotensinogênio e da pressão arterial; além disso ocorre diminuição da liberação de prostaciclina e alteração do perfil lipídico (14). A própria idade avançada atua negativamente induzindo modificações

na estrutura e função cardiovascular (15). Na parede vascular e coração, os estrogênios bloqueiam os canais de cálcio, atenuam a vasoconstricção, inibem a proliferação e migração do miócito, reduzem a produção de endotelina e ativam as enzimas prostaciclina e óxido nítrico sintetase (16,17). A progesterona inibe as contrações cálcio-dependentes das artérias coronárias (18), mas os progestogênios antagonizam os estrogênios nas ações de inibição da proliferação muscular e promoção de vasodilatação (19). Nos lipídios séricos, a menopausa favorece a elevação do colesterol total, dos triglicérides, da lipoproteína-(a), do LDL-colesterol e a diminuição do HDL-colesterol. Os estrogênios promovem efeito benéfico passível de ser atenuado em intensidades diferentes pelos diversos progestogênios habitualmente associados (20). Benefícios da terapia de reposição estrogênica e hormonal da menopausa (TRE/TRHM) sobre o sistema cardiovascular encontram plausibilidade biológica também em extensa bibliografia (21), sem suporte definitivo na efetividade clínica (22).

Vale destacar que a associação ou não de um determinado evento com um fator causal exige que se considere a plausibilidade biológica e a consistência/efetividade clínico-epidemiológica. Neste estudo, faz-se a análise da plausibilidade biológica por meio de uma análise crítica das informações publicadas acerca do papel dos estrogênios e/ou progestogênios na coagulação; tanto em estudos *in vitro* como *in vivo*. Na busca da consistência epidemiológica, os estudos disponíveis serão revistos em detalhes. A consistência clínica será avaliada pela análise pormenorizada dos ensaios clínicos robustos. Embora não seja pretensão deste estudo fazer uma análise extensa dos mecanismos da ação estrogênica e progestogênica sobre o sistema de coagulação, faz-se inicialmente uma breve revisão dos mecanismos de ação dos estrogênios e progestogênios neste sistema.

Efeitos dos Esteróides Sexuais Sobre o Sistema da Coagulação Sangüínea: Plausibilidade Biológica

Estudos são necessários para esclarecer o aparente paradoxo de que os estrogênios podem promover proteção sobre o sistema arterial e, ao mesmo tempo, elevar o risco de trombose venosa. Destaca-se que os fenômenos tromboembólicos resultam da redução do fluxo, alterações na estrutura dos vasos e mudanças favoráveis à coagulação. O arrazoado sobre as ações dos esteróides gonadais no sistema da hemostasia fundamenta-se na ação destes sobre os vasos, monócitos e fatores da coagulação. Na parede muscular dos vasos,

os estrogênios promovem diminuição do tono, alteração da resposta aos agentes vasoativos e vasodilatação (23), inibição da proliferação do miócito (24). Os progestogênicos têm efeito vasoconstrictor sobre a muscular dos vasos arterial, local de maior densidade de receptores; nas veias, aumenta a distensibilidade e capacidade, levando à diminuição do fluxo e estase (25). No endotélio os estrogênios promovem a síntese de óxido nítrico e prostaciclina, diminuição da secreção de endotelina e induzem rápida recuperação de lesões (26,27). Progestogênios, mas não a progesterona, atenuam estas ações (28).

Em relação aos fatores promotores da coagulação, os estrogênios favorecem a síntese de fibrinogênio, fator VII, IX e X e inibem o PAI-I, principalmente quando ingeridos por via oral. Por outro lado, favorecem a fibrinólise por elevar a síntese de antitrombina III e diminuir as proteínas S e C (29,30). Os progestogênios podem elevar o fator VII e diminuir a via inibidora do fator tissular, aumentando o risco de tromboembolismo (31). Por fim, estrogênios afetam a secreção, agregação, adesão e migração das plaquetas, dos monócitos e neutrófilos envolvidos na formação do trombo (32). Os progestogênios favorecem a agregação, e a via oral parece resultar em maior efeito agregante (33).

Vários estudos observacionais têm demonstrado que mulheres menopausadas possuem uma atividade fibrinolítica menos eficiente que as pré-menopausadas, sugerindo que durante o menacme o estrogênio e/ou progesterona contribuiriam com o equilíbrio hemostático. O fator de confundimento ou variável de maior importância a ser considerada, e pesada, é o próprio processo de envelhecimento. Neste sentido, o sistema de coagulação é alterado pelo simples passar dos anos. Sagripanti e cols. (34), após extensiva análise da literatura, indicaram aumento de fibrinogênio, fator VII, fator VIII, fator IX, cininogênio de alto peso molecular e precalcreína durante o processo fisiológico de envelhecimento. Elevam-se também os parâmetros plasmáticos de ativação da coagulação, tais como fragmentos da protrombina 1+2 (F_{1+2}), fibrinopeptídeo A, complexo trombina-antitrombina III e D-dímeros. Em adição, há aumento da adesividade plaquetária, da alfa-2 antitripsina e da homocisteína. Por outro lado, Hoibraaten e cols. (35), estudando os efeitos da TRHM em mulheres com prévio tromboembolismo venoso profundo, verificaram uma diminuição significativa do fator VII ativado, antitrombina III, proteína C e inibidor do fator tecidual da via extrínseca (TFPI). Nenhum efeito foi verificado sobre o fibrinogênio e o fator VIII.

Outras variáveis de interesse, por possibilitar maior risco de tromboembolismo, como imobilização

prolongada ou associação da TRHM com obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, passado de embolia pulmonar ou tromboembolismo venoso profundo devem ser considerados. Deve-se ter em conta que trombofilias como deficiência da antitrombina III, deficiência de proteína C, resistência à proteína C ativada, deficiência fator V de Leiden, síndrome antifosfolipídios e hiper-homocisteinemia podem preexistir, potencializando o risco de complicações vasculares (36).

Mesmo excluindo as modificações verificadas com o envelhecimento ou condições clínicas de risco coexistentes, o ambiente hipoestrogênico da pós-menopausa parece elevar o risco de TEV. Os níveis do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), um essencial antagonista do sistema fibrinolítico, aumentam durante a pós-menopausa (37). Lee e cols. (38) verificaram que os níveis plasmáticos de fibrinogênio também eram mais altos na pós-menopausa comparada com a pré-menopausa, porém esses níveis diminuía em mulheres menopausadas usuárias de TRHM. Existem evidências de que os hormônios sexuais influenciam também a concentração total de homocisteína plasmática. Mulheres na pós-menopausa teriam níveis plasmáticos de homocisteína mais elevados do que as pré-menopausadas (36,39,40) e esses níveis podem ser reduzidos significativamente em mulheres na pós-menopausa durante a TRHM (41,42).

Efeitos do estrogênio e progesterona sobre marcadores da ativação da coagulação sanguínea (fragmentos 1+2 e complexo trombina-antitrombina III) na geração de fator X ativado e trombina foram analisados por Saleh e cols. (43) em um estudo prospectivo incluindo 68 mulheres em menopausa usando TRHM e 38 controles. Neste estudo, concluíram que não havia diferença significativa entre os grupos, sugerindo que a TRHM não ativa a coagulação *in vivo*. Caine e cols. (44), em um ensaio clínico, investigando a ativação do sistema de coagulação após tratamento com 0,625mg e 1,25mg/dia de estrogênios conjugados ou placebo durante 3 meses em 29 mulheres saudáveis na pós-menopausa, verificaram um aumento nos níveis médios dos fragmentos 1+2 (F_{1+2}) de 40% a 98% e do fibrinopeptídeo A (FPA) de 37% a 71%. Houve diminuição dos níveis de antitrombina III e antígeno de proteína S total. Os autores concluíram que baixas doses de estrogênio conjugados ($\leq 1,25$ mg por dia) utilizados por via oral aumentam a geração de trombina *in vivo* no sistema de coagulação e, portanto, o risco tromboembólico.

Mulheres recebendo estrogênios isolados podem ter aumento dos níveis plasmáticos de fator VII, porém na associação com a progesterona esses níveis

são diminuídos (45). O estrogênio e progesterona alteram o fibrinogênio plasmático. Mittleman e cols. (46) verificaram que níveis médios de fibrinogênio plasmático aumentam na pós-menopausa e são reduzidos pela TRHM a níveis médios semelhantes aos observados na pré-menopausa. Em 1997, Kroon e cols. (47), estudando os efeitos de dois regimes diferentes de TRHM sobre a hemostasia, verificaram que estrogênio transdérmico combinado com acetato de medroxiprogesterona via oral diminui os níveis plasmáticos de fator VII e do fibrinogênio, promovendo mudanças favoráveis na hemostasia. Em um ensaio clínico controlado com placebo foi verificado um decréscimo de fibrinogênio na ordem de 14% no grupo usando estradiol oral e acréscimo de 1,4% no grupo placebo ($P < 0,001$) (48). Whiteman e cols. (49), em um ensaio clínico controlado por placebo, acompanharam durante 3 anos 875 mulheres integrantes do estudo *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI), e verificaram que mulheres com menores taxas de fibrinogênio plasmático no início do estudo tiveram mais eventos tromboembólicos ($P < 0,03$).

As vias de administração da TRHM, oral ou transdérmico, combinado ou não com progestágenos, podem promover efeitos adversos diferentes sobre a hemostasia. Koh e cols. (50) verificaram que estrogênios conjugados por via oral, combinados ou não com progestogênios, reduzem em aproximadamente 50% os níveis plasmáticos do PAI-1, favorecendo o processo da fibrinólise na pós-menopausa. Conard e cols. (48) verificaram, em um estudo controlado por placebo, que a terapia de reposição com estradiol oral promovia um significativo aumento do plasminogênio (acréscimo de 8,9% com 3 meses e de 12,9% em 6 meses), havendo diminuição no grupo placebo com 3 ($P = 0,05$) e 6 meses ($P = 0,001$). Em um ensaio clínico controlado e randomizado, investigando os efeitos da terapia de reposição estrogênica combinada com progesterona oral cíclica e transdérmica sobre variáveis hemostáticas, verificou-se aumento significativo no valor médio do peptídeo ativador da protrombina (F_{1+2}) e decréscimo na atividade da antitrombina nas usuárias da TRHM combinada oral (51). Também foi observado o decréscimo nas concentrações de ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), e significativo aumento da capacidade fibrinolítica. No regime de estrogênio transdérmico não se observou tais efeitos. Esse estudo indica que a terapia de reposição oral estrogênica combinada com progesterona resulta em uma ativação da coagulação e potencial aumento fibrinolítico, mas o uso da terapia transdérmica não mostra nenhum efeito sobre a hemostasia.

Em outro estudo, prospectivo, sobre as mudanças da hemostasia em mulheres pós-menopausadas recebendo TRHM oral, verificou-se a redução da atividade da ATIII e proteína C quando se utiliza dose maior de progestogênios (52).

Pode-se concluir, desses estudos, ser biologicamente plausível que a TRHM, por alterar alguns fatores hemostáticos, destacando-se a redução de anti-coagulantes circulantes, favorece o aparecimento de eventos tromboembólicos.

Consistência da Associação TRHM-Tromboembolismo por Evidências Epidemiológicas

A incidência de tromboembolismo venoso na mulher excede de um por 1.000 casos/ano, sendo que a gravidez, o uso de contraceptivos orais e a TRHM têm sido considerados fatores de risco para esses eventos (53). Embora poucos estudos epidemiológicos tenham mostrado um aumento do risco de tromboembolismo entre as usuárias de terapia de reposição estrogênica (TRE) ou TRHM, a partir de 1995 alguns estudos epidemiológicos identificaram um aumento de 2 a 4 vezes no risco de trombose venosa profunda e/ou embolismo pulmonar em mulheres fazendo reposição hormonal. No entanto, os estudos disponíveis têm limitações por controles inadequados das variáveis de confundimento ou outros vieses metodológicos.

Em um estudo caso-controle, realizado em mulheres com idade entre 45 e 64 anos, admitidas em hospital na região de Oxford nos Estados Unidos, com inclusão de 103 casos e 178 controles, verificou-se uma razão de prevalência de tromboembolismo venoso associado à TRHM de 3,0 (95% IC; 1,6 – 5,6) e de 3,5 (95% IC; 1,8 – 7,0) após ajuste para potenciais fatores de confundimento (6). Nesse estudo, os autores não verificaram diferenças significativas entre as vias oral e transdérmica ou entre os regimes com estrogênio isolado ou combinado com algum progestogênio. Jick e cols. (7), em outro estudo caso-controle, baseado em informações do *Group Health of Puget Sound*, do Centro Médico da Universidade de Boston, incluindo 42 casos e 168 controles com idades entre 50 a 74 anos, verificaram um risco relativo de tromboembolismo venoso de 3,6 (95% IC; 1,6 – 7,8) para as usuárias atuais de estrogênios, quando foram comparadas com as não usuárias. Além disso, esse risco aumentava conforme a dose do estrogênio conjugado usado, sendo de 2,1, 3,3 e 6,9 com as doses de 0,325mg, 0,625mg e 1,25 mg, respectivamente.

Um grande estudo caso-controle, baseado em uma população registrada na base de dados do Reino Unido, incluindo 292 casos e 10.000 controles com

idades entre 50 a 79 anos, verificou uma *odds ratio* ajustada para tromboembolismo venoso de 2,1 (95% IC, 1,4 - 3,2) para as atuais usuárias de TRHM, quando comparadas com as não usuárias. Verificou-se, ainda, neste estudo, que esse aumento do risco foi mais significativo no primeiro ano de uso, com *odds ratio* de 4,6 (95% IC; 2,5 - 8,4) nos seis primeiros meses e de 3,0 (95% IC; 1,4 - 6,5) 12 meses após o início do tratamento (10). Neste estudo, pelo menos um a dois casos de tromboembolismo venoso por 10.000 mulheres/ano foram atribuídos ao uso de TRHM.

Outro estudo caso-controle retirado de uma população de 265.431 mulheres com idades entre 45 e 79 anos (171 casos e 10.000 controles randomizados) mostrou um risco de tromboembolismo venoso entre as não usuárias de TRHM de 1,3/10.000 mulheres/ano e de 1,5 (95% IC; 0,7 - 3,5) para as atuais usuárias. Este risco não alterou, sendo de 2,3/10.000 (95% IC; 1,0 - 5,3) após controle para idade. Esse aumento de risco parece estar restrito ao primeiro ano de uso, *odds ratio* de 2,9 (95% IC; 1,2 - 6,9) (54).

Apesar destes estudos casos-controles terem mostrado uma associação entre TRHM e tromboembolismo, um estudo com este mesmo desenho, incluindo 121 mulheres acima de 45 anos com trombose venosa aguda e 236 controles hospitalizadas, não evidenciou essa associação, mesmo após ajuste dos potenciais confundimentos, *odds ratio* de 0,79 (55).

Estudo escandinavo, caso-controle de base populacional, usando somente formulações contendo estrogênio, incluindo 528 mulheres, 1 caso para 2 controles, controlando índice de massa corporal, tabagismo, hipertensão e diabetes como variáveis de confundimento, verificou *odds ratio* de 1,22 (95% IC; 0,76 - 1,96), sem significância estatística. Estratificação por tempo de exposição indicou maior risco no primeiro ano de uso, *odds ratio* de 3,54 (95% IC; 1,54 - 8,20) (56). O estudo do *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, usou controles de base hospitalar, doses variáveis de estrogênios conjugados, sem controlar variáveis de confundimento, encontrou risco de 2,26 (95% IC; 0,61 - 8,41) (57). Em síntese, dos 7 estudos caso-controle analisados, 6 relataram aumento no risco de TEV; destes 6, cinco demonstraram risco maior no primeiro ano de uso e 3 mostraram diferença com significância estatística.

Em estudo coorte prospectivo, Grodstein e cols. (8) avaliaram 112.593 mulheres do *Nurses Health Study* com idades de 30 a 55 anos, no período de 1976 a 1992, e verificaram que as usuárias de TRE/TRHM tinham, após ajuste de múltiplos fatores de risco, um aumento do risco de embolismo pul-

monar primário de 2,1 (95% IC 1,2-3,8). Quando analisaram apenas as mulheres pós-menopausadas, com idades entre 50 e 59 anos, cinco casos adicionais de embolismo pulmonar por 100.000 pessoas/ano foram atribuídos ao uso de TRHM.

Através da análise destes estudos epidemiológicos sintetizados na Tabela 1, pode-se afirmar que há evidências epidemiológicas convincentes de que o uso da TRHM aumenta de 2 a 4 vezes o risco de tromboembolismo venoso, devendo-se ter em conta que importantes fatores não controlados podem exagerar esse risco. Deve-se considerar que, apesar do aumento no risco relativo, o risco absoluto em usuárias correntes de TRHM mantém-se na ordem 23-32 casos de tromboembolismo venoso e 14 casos de embolismo pulmonar em 100.000 mulheres a cada ano.

Consistência da Associação TRHM-Tromboembolismo por Ensaios Clínicos Randomizados Controlados

Cinco estudos recentes foram publicados, nenhum deles desenhou o TEV como alteração primário na avaliação (Tabela 2). O estudo PEPI (*Postmenopause Estrogen/Progestin Interventions*) incluiu 875 mulheres saudáveis após a menopausa, idade média de 56,1 anos, examinou o efeito dos estrogênios conjugados (0,625mg), estrogênios conjugados (0,625mg) associados ao acetato de medroxiprogesterona (10mg dia, 12 dias) em regime cíclico, estrogênios conjugados (0,625mg) associados ao acetato de medroxiprogesterona (2,5mg) em regime contínuo, ou estrogênios conjugados (0,625mg) com progesterona micronizada (200mg/dia, 12 dias) versus placebo, durante 3 anos. Eventos tromboembólicos foram observados nos 4 grupos tratados (10/682) e em nenhum participante do grupo placebo (0/165), risco relativo de 5,1 (95% IC; 0,3 - 86,6) (5). Este risco não foi alterado no estudo original, sendo calculado pelos dados fornecidos (58). Na verdade, ocorreram 2 casos de embolia pulmonar e 2 casos de trombose venosa profunda; os outros 6 casos foram de flebite superficial. O risco recalculado foi de 2,19 (95% IC; -2,6 - 166,5).

O estudo HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, incluiu para análise 2.763 mulheres pós-menopausadas, com idade média de 66,7 anos, não hysterectomizadas, já com diagnóstico de doença cardíaca coronariana mas sem história de tromboembolismo venoso (59). Neste estudo, o uso de 0,625mg de estrogênios conjugados e 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona versus placebo constatou 34 eventos tromboembólicos no grupo tratado (2,5% de 1.380 par-

Tabela 1. Evidências epidemiológicas de tromboembolismo venoso e terapia de reposição hormonal da menopausa.

Autores, Ano (ref)	População do Estudo	Desenho do Estudo	Risco Relativo/ OR/Razão de Risco (IC 95%)	Risco Absoluto (por 100.000 mulheres/ano)
Daly e cols, 1996 (6)	Hospital – Oxford Regional Health Authority (USA)	Caso- controle (TEV)	*3,5 (1,8-7,0)	Não usuárias: 11 Uso corrente: 27
Jick e cols, 1996 (7)	Comunidade da Puget Sound (USA)	Caso-controle (TEV)	*3,5 (1,6-7,8)	Não usuárias: 9 Uso corrente: 32
Grodstein e cols, 1996 (8)	Enfermeiras (USA)/ Comunidade	Coorte (TEP)	*2,1 (1,2-3,8)	Não usuárias: 8 Uso corrente: 14
Gutthann e cols, 1997 (10)	Base de dados (UK)	Caso-controle (TEV)	*2,1 (1,4-3,2)	Não usuárias: 11 Uso corrente: 23
Varas-Lorenzo e cols, 1998 (54)	Base de dados (Itália)	Caso-controle- (TEV)	*2,3 (1,0-5,3)	Não usuárias: 13 Uso corrente: 23
Devor e cols, 1992 (55)	Hospital	Caso-controle (TEV)	0,79 (0,30–2,08)	Não usuárias: NR Uso corrente: NR
Hoibraaten e cols, 1999 (56)	Base-Populacional	Caso-controle (TEV)	*1,22 (0,76–1,94)	Não usuárias: 47** Uso corrente: 50**
Boston Collaborative, 1974 (57)	Hospital Boston University	Caso-controle (TEV)	*2,26 (0,61–8,41)	Não Usuárias:11** Uso corrente: 18**

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança; TEP: Tromboembolismo pulmonar; TEV: Tromboembolismo venoso; NR: Não reportado

* Valores ajustados para potenciais confundimentos.

** Dados estimados a partir das informações fornecidas.

Fonte: Modificado de Miller e cols, 2002 (58).

Tabela 2. Evidências clínicas de tromboembolismo venoso e terapia de reposição hormonal da menopausa*.

Estudo, Ano (ref)	População do Estudo	Risco Relativo/ OR/ Razão de Risco (IC 95%)	Risco Absoluto
PEPI, 1995 (5)	875 mulheres	2,19 (-2,6 – 166,5)	Tratadas: 10/682 Placebo: 0/165
HERS I, 2000 (59)	2.763 mulheres	2,89 (1,5 – 5,58)	Tratadas: 32/1380 Placebo: 13/1383
ERA, 2001 (60)	309 mulheres	3,7 (0,45 – 30,4)	Tratadas: 7/309 Placebo: 1/309
HERS II, 2002 (62)	2.321 mulheres	2,08 (1,28 – 3,40)	Tratadas: 15 /1156 Placebo: 11/1165
WHI, 2002 (63)	16.608 mulheres	2,11 (1,58 – 2,82)	Tratadas: 151/8506 Placebo: 67/8102

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança

* Estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo

participantes) e 13 no grupo placebo (0,9% de 1.383 participantes), uma razão de risco de 2,89 (95% IC; 1,5 – 5,58) e um risco relativo de 2,7 (95% IC; 1,4-5,0) para tromboembolismo venoso e 2,8 (95% IC; 1,3 – 6,0) para trombose venosa profunda, (P = 0,003 e P = 0,008, respectivamente). Houve diminuição deste risco para 0,5

com o uso de aspirina. Concluiu-se que, em mulheres idosas com doença arterial coronariana prévia à TRHM, o risco de doença tromboembólica venosa aumenta, parecendo haver proteção quando se associou à aspirina.

O estudo ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*) incluiu 309 mulheres com doença corona-

riana comprovada, randomizadas aleatoriamente para o uso de estrogênio ou estrogênio associado à progesterona versus placebo durante 3 anos. Aconteceram 8 casos de TEV (5 no grupo usando apenas estrogênio, 2 no grupo com associação e 1 no grupo placebo), com um risco de 3,7 (95% IC; 0,45 – 30,4) (60).

Em outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, incluindo 140 mulheres com antecedentes pessoais de tromboembolismo, a administração diária de 2mg de estradiol e 1mg de acetato de noretisterona, durante 24 meses, aumentou quatro vezes o risco de tromboembolismo venoso (61).

O estudo HERS II, extensão aberta do HERS, teve mais 2,7 anos, totalizando o seguimento de 6,8 anos, incluídas 2.321 mulheres das 2.763 participantes iniciais; 1.165 no grupo placebo e 1.156 do grupo tratado com 0,625mg de estrogênios conjugados e 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona, em regime combinado contínuo. Nesta fase do estudo o risco diminuiu de 2,66 (95% IC; 1,41 – 5,04) para 1,40 (95% IC; 0,64 – 3,05). O risco de eventos tromboembólicos totais, nos dois estudos, ao longo de quase 7 anos, foi de 2,08 (95% IC; 1,28 – 3,40) (62).

Recente estudo clínico, o *Women's Health Initiative* (WHI), também controlado por placebo, incluiu 16.608 mulheres com idade média de 63 anos, pós-menopausadas. As participantes receberam 0,625 mg/dia de estrogênios conjugados e 2,5mg/dia de acetato de medroxiprogesterona ou placebo e foram acompanhadas por 5,2 anos. Verificou-se taxas de eventos tromboembólicos de 34 e 16 por 10.000 pessoas/ano nos grupos estrogênio/progestogênios e placebo, respectivamente; razão de risco de 2,11 (95% IC: 1,58 – 2,82). Esse estudo também sugere que mulheres usando estrogênio/progestogênio com história de tromboembolismo venoso têm um maior risco (4,9 95% IC; 0,58 – 41,06) de apresentarem esses eventos do que aquelas sem história de tromboembolismo, risco de 2,06 (95% IC; 1,54 – 2,76) (63).

Comentários e Conclusões

A incidência de trombose venosa em todas as idades é de 6 a 18 pessoas por 10.000/ano. Essa incidência aumenta com a idade, podendo chegar a 42 casos por 10.000 mulheres/ano nos indivíduos acima de 60 anos (64). Os estudos aqui analisados indicam que a TRHM muda o sistema de hemostasia, reduzindo os inibidores naturais da coagulação e aumentando a atividade fibrinolítica. As complicações tromboembólicas entre as mulheres menopausadas recebendo TRHM podem ser secundárias a defeitos adquiridos ou congênitos da coagulação não identificados no início da terapia.

Potenciais fatores de risco como idade, índice de massa corporal, tabagismo, sedentarismo, presença de veias varicosas ou flebites superficiais, hipertensão arterial, diabetes e neoplasias podem superestimar o risco da TRHM quando essas variáveis não são ajustadas e controladas de modo adequado nos estudos epidemiológicos. Além disso, a presença de história familiar de trombofilias adquiridas ou congênitas, e falhas no diagnóstico dessas condições na seleção dos pacientes, também podem superestimar o risco para eventos tromboembólicos. Logo, a presença desses fatores não detectados na população selecionada para os estudos epidemiológicos poderia explicar o aumento do risco para o tromboembolismo, sendo a TRHM apenas um fator de risco adicional desses eventos. Na prática clínica, vale ressaltar que o aumento de eventos tromboembólicos observados com dosagens mais altas de estrogênios pode não ser relevante, ou atenuado, quando baixas doses de estrogênios são prescritas. Em adição, o fato de o risco ser maior no primeiro ano de uso da TRHM torna mais robusta a hipótese de que a reposição apenas revela os efeitos das condições pré-existentes, congênitas ou adquiridas.

Pelas evidências epidemiológicas e clínicas encontradas, pode-se concluir que o uso da TRHM aumenta entre 2,1 e 3,5 vezes o risco relativo de tromboembolismo venoso. O risco absoluto mantém-se baixo, entre 14 e 32 mulheres por 100.000/ano. A associação de aspirina em doses baixas parece ser benéfica quando iniciada com a TRHM nas pacientes em que a avaliação clínica indicar a existência de fatores de risco (5,62,65). Embora não se tenha informação nacional acerca da prevalência das trombofilias, sua busca antes do início da TRHM não parece ser custo-efetiva.

REFERÊNCIAS

1. Spritzer PM, Reis FM. Reposição hormonal no climatério: princípios terapêuticos embasados em evidências. *Reprod Clim* 1998;13:32-41.
2. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Ann Intern Med* 1993;118:657-65.
3. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:517-23.
4. Zhang Y, Felson DT, Ellison RC, et al. Bone mass and the risk of colon cancer among postmenopausal women: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 2001;153:31-7.
5. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal

- Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. **JAMA** 1995;273:199-208.
6. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. **Lancet** 1996;348:977-80.
 7. Jick H, Derby LE, Myers MY, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. **Lancet** 1996;348:981-3.
 8. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. **Lancet** 1996;348:983-7.
 9. Grady D, Hulley SB, Furberg C. Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy. **JAMA** 1997;278:477. Letter.
 10. Gutthann SP, Rodriguez LAG, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. **BMJ** 1997;314:796-800.
 11. Owen J, Kvam D, Nossel, HL. Thrombin and plasmin activity and platelet activation in the development of venous thrombosis. **Blood** 1983;61:476-82.
 12. Bauer KA, Rosenberg RD. Role of antithrombin III as a regulator of *in vivo* coagulation. **Semin Hematol** 1991;28:10-8.
 13. Jobe MI. Mechanisms of coagulation and fibrinolysis. In: Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA, editors. **Clinical hematology. Principles, procedures, correlations**. Philadelphia: Lippincott. 1998. p.612-34.
 14. Mosca L. The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease. **Arch Intern Med** 2000;160:2263-72.
 15. Rehman HU. Age and cardiovascular system. **Hosp Med** 1999;60:645-52.
 16. Rosano GM, Chierchia SL, Leonardo F, Beale CM, Collins P. Cardioprotective effects of ovarian hormones. **Euro Heart J** 1996;17(suppl):15-9.
 17. Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR. Clinical review 91: Female sex hormones and cardiovascular disease in women. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3913-8.
 18. Jiang CW, Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P. Progesterone induces endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery *in vitro*. **Eur J Pharmacol** 1992;211:163-7.
 19. Sarrel PM. The differential effects of oestrogens and progestins on vascular tone. **Hum Reprod Update** 1999;5:205-9.
 20. Knopp RH, Zhu X, Bonet B, Bagatell C. Effects of sex steroid hormones on lipoproteins, clotting, and the arterial wall. **Semin Reprod Endocrinol** 1996;14:15-27.
 21. Pereira M, Sattar N, Petrie JR, et al. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1140-3.
 22. Grimes DA, Lobo RA. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. **Obstet Gynecol** 2002;100:1344-53.
 23. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **N Engl J Med** 1999;340:1801-11.
 24. Bhalla RC, Toth KF, Bhatta RA, Thompson LP, Sharma RV. Estrogen reduces proliferation and agonist-induced calcium increase in coronary artery smooth muscle cells. **Am J Physiol** 1997;272:H1996-H2003.
 25. Kuhl H. Effects of progestogens on haemostasis. **Maturitas** 1996;24:1-19.
 26. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994;91:5212-6.
 27. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. **Circulation** 1997;95:1768-72.
 28. Wild RA, Reis SE. Estrogen, progestins, selective estrogen receptor modulators, and the arterial tree. **Am J Obstet Gynecol** 2001;184:1031-9.
 29. Bracamonte MP, Miller VM. Vascular effects of estrogens: arterial protection versus venous thrombotic risk. **Trends Endocrinol Metab** 2001;12:204-9.
 30. Douketis JD, Gordon M, Johnston M, Julian JA, Adachi JR, Ginsberg JS. The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activated protein C: prospective cohort study and review of literature. **Thromb Res** 2000;99:25-34.
 31. Bladbjerg EM, Skouby SO, Andersen LF, Jespersen J. Effects of different progestin regimens in hormone replacement therapy on blood coagulation factor VII and tissue factor pathway inhibitor. **Hum Reprod** 2002;17:3235-41.
 32. Bar J, Tepper R, Fuchs J, Pardo Y, Goldberger S, Ovadia J. The effect of estrogen replacement therapy on platelet aggregation and adenosine triphosphate release in postmenopausal women. **Obstet Gynecol** 1993;81:261-4.
 33. Poller L, Thomson JM, Coope J. Conjugated equine oestrogens and blood clotting: a follow-up report. **Br Med J** 1977;1:935-6.
 34. Sagripanti A, Carpi A. Natural anticoagulants, aging, and thromboembolism. **Exp Gerontol** 1998;33(7-8):891-6.
 35. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandeset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism-results from a randomized, double-blind, clinical trial. **Thromb Haemost** 2001;85(5):775-81.
 36. Smolders RG, van der Mooren MJ, Teerlink T, et al. A randomized placebo-controlled study of the effect of transdermal vs. oral estradiol with or without gestodene on homocysteine levels. **Fertil Steril** 2003;79:261-7.
 37. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. **Circulation** 1995;91:1952-8.
 38. Lee AJ, Lowe GDO, Smith WCS, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen in women: relationship with oral contra-

- ception, the menopause, and hormone replacement therapy. **Br J Haematol** 1993;83:616-21.
39. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, et al. Unique efficiency of methionine in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years. **J Clin Invest** 1983;72:1971-6.
40. Wouters MGAJ, Moorrees MT, van der Mooren MJ, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. **Eur J Clin Invest** 1995;25:801-5.
41. van der Mooren MJ, Wouters MGAJ, Blom HJ, Eskes TKAB, Rolland R. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. **Eur J Clin Invest** 1994;24:733-6.
42. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C, Jakobs C, Popp Snijders C, et al. Postmenopausal oral 17 β -estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. **Fertil Steril** 1998;69:876-82.
43. Saleh AA, Dorey LG, Dombrowski MP, et al. Thrombosis and hormone replacement therapy in postmenopausal women. **Am J Obstet Gynecol** 1993;169:1554-7.
44. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. **Thromb Haemost** 1992;68:392-5.
45. Nabulse AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. **N Engl J Med** 1993;328:1069-75.
46. Mittleman M, Gebara OCE, Sutherland P, et al. Effect of hormone replacement therapy on fibrinogen level in postmenopausal women in the Framingham Offspring Study. **J Am Coll Cardiol** 1995;(suppl):327A-328A [abstract].
47. Kroon UB, Tengborn L, Rita H, Bäckström AC. The effects of transdermal oestradiol and oral progestogens on haemostasis variables. **Br J Obstet Gynaecol** 1997;104:32-7.
48. Conard J, Gompel A, Pellissier C, Mirabel C, Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. **Fertil Steril** 1997;68:449-53.
49. Whiteman MK, Cui Y, Flaws JA, Espeland M, Bush TL. Low Fibrinogen Level: A predisposing factor for venous thromboembolic events with hormone replacement therapy. **Am J Hematol** 1999;61:271-3.
50. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, et al. Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. **N Engl J Med** 1997;336:683-90.
51. Scarabin PY, Alhene-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1997;17:3071-8.
52. Sporrang T, Mattsson L, Samsioe G, Stingedal L, Hellgren M. Haemostatic changes during continuous oestradiol-progestogen treatment of postmenopausal women. **Br J Obstet Gynecol** 1990;97:939-44.
53. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. **Thromb Haemost** 2001;86:452-63.
54. Varas-Lorenzo C, Rodriguez LAG, Cattaruzzi C, et al. Hormone replacement therapy and risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population - based study in southern Europe. **Am J Epidemiol** 1998;147:387-90.
55. Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D Jr, Ramsdell J. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. **Am J Med** 1992;92:275-82.
56. Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism-a population-based case-control study. **Thromb Haemost** 1999;82:1218-21.
57. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. **N Engl J Med** 1974;290:15-9.
58. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med** 2002;136:680-90.
59. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. **Ann Intern Med** 2000;132:689-96.
60. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. **N Engl J Med** 2000;343:522-9.
61. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy - results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). **Thromb Haemost** 2000;84:961-7.
62. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). **JAMA** 2002;288:58-66.
63. Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. **JAMA** 2002;288:321-33.
64. Carter CJ. The natural history and epidemiology of venous thrombosis. **Prog Cardiovasc Dis** 1994;36:423-38.
65. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. **Lancet** 2001;357:89-95.

Endereço para correspondência:

Sebastião Freitas de Medeiros
Rua Marechal Deodoro, 1055/1302
78005-101 Cuiabá, MT
e.mail: sdemed@terra.com.br