

# Terapia de reposição hormonal e trombose

## *Hormonal replacement therapy and thrombosis*

Maria Elisabeth Rennó de Castro Santos\*

### Resumo

A terapia de reposição hormonal vem sendo indicada para mulheres durante e após a menopausa com o objetivo de aliviar sintomas e prevenir a osteoporose e a doença coronariana. Apesar da conhecida associação entre o uso de estrógenos e uma maior ocorrência de episódios tromboembólicos, só recentemente estudos controlados com um número significativo de pacientes foram desenvolvidos para avaliar o verdadeiro risco-benefício desse tratamento. Este artigo tem como objetivo apresentar os principais resultados desses estudos.

**Palavras-chave:** terapia de reposição hormonal, trombose, menopausa.

### Abstract

Hormonal replacement therapy has been increasingly indicated to women during and after menopause with the aim of alleviating symptoms and preventing osteoporosis and coronary heart disease. Despite the well-known association between the use of estrogens and the higher incidence of thromboembolic events, controlled trials, with a significant number of patients, to evaluate the true risk / benefit of this therapy, had not been conducted until recently. The aim of the present article is to present the major results of these studies.

**Key words:** hormone replacement therapy, thrombosis, menopause.

Desde a década de 1960, sabe-se que o uso de estrógenos está relacionado a um aumento na incidência de episódios tromboembólicos. A terapia de reposição hormonal utilizando baixas dosagens de estrógeno, associado ou não a progestágeno, vem sendo indicada em proporções cada vez maiores para mulheres durante e após a menopausa, objetivando não só um alívio nos sintomas, mas também a redução da incidência de doença coronariana e do risco de fraturas devido à osteoporose. Estudos controlados e envolvendo um número significativo de participantes, avaliando o verdadeiro risco-benefício do seu uso, só foram realizados recentemente. Esses estudos apresentaram resultados conflitantes sobre os benefícios, mas confirmaram os riscos, como a maior incidência de episódios tromboembólicos.

### Terapia de Reposição Hormonal

#### *Tipos e composição*

A maioria de preparações utilizadas atualmente na terapia de reposição hormonal (TRH) contém uma associação de estrógeno e progestágeno. O estrógeno utilizado nessas preparações pode ser natural (estradiol, por exemplo), sintético (etinilestradiol, por exemplo) ou conjugados equinos. Os estrógenos presentes nas preparações orais são geralmente associados a um progestágeno relacionado estruturalmente ou à progesterona ou à testosterona, sendo o acetato de medroxiprogesterona o mais comumente utilizado. O uso isolado de estrógeno ocasiona um aumento na incidência de câncer de endométrio, sendo, por este motivo, indicado apenas em mulheres já submetidas à histerectomia<sup>1</sup>.

A via de administração pode ser oral, transdérmica através de *patches*, percutânea por gel, subcutânea por *pellets* ou nasal.

A farmacocinética e potência desses compostos variam significativamente conforme o tipo e a via de administração, contribuindo para os diferentes efeitos

---

\* Médica Assistente, Santa Casa de Belo Horizonte. Professora, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

clínicos observados<sup>2,3</sup>. Um fato a ser questionado é se os estrógenos sintéticos ou equinos conjugados e o acetato de medroxiprogesterona utilizados na TRH possuem os efeitos observados com o 17 $\beta$ -estradiol e a progesterona naturais humanos<sup>4-6</sup>.

#### *Mecanismo de ação*

Um dos mecanismos de ação do estrógeno e da progesterona é através da interação com receptores específicos – os receptores estrogênicos  $\alpha$  e  $\beta$  e os receptores de progesterona A e B, pertencentes a uma superfamília de proteínas mediadoras dos efeitos dos hormônios esteróides<sup>7-9</sup>. A interação entre estrógeno e receptores estrogênicos presentes nas células endoteliais é responsável por diversas ações reguladoras nos componentes da parede vascular<sup>10</sup>. Especial interesse existe em torno dos efeitos desta interação com ações sobre o metabolismo lipídico<sup>11,12</sup>, o tônus vasomotor<sup>13</sup>, a resposta da célula muscular lisa à lesão<sup>7</sup>, a redução dos níveis de homocisteína<sup>14</sup> e a redução de moléculas de adesão celular<sup>12</sup> sobre a resposta inflamatória, sobre fatores da coagulação e inibidores da coagulação (Tabela 1).

O exato mecanismo através do qual os estrógenos atuam promovendo ativação da coagulação ainda não está elucidado. Ações sobre fatores da coagulação, inibidores da coagulação e fibrinólise foram observadas. Os estrógenos ocasionam aumento da trombina e da fibrina (demonstrados através dos níveis elevados dos fragmentos 1+2, dos complexos trombina-antitrombina e do fibrinopeptídeo A)<sup>15,16</sup>, redução do fibrinogênio, redução de inibidores da coagulação (como anti-trombina, proteína C e inibidor do fator tecidual) e também ações sobre a fibrinólise, como a redução do inibidor do ativador do plasminogênio<sup>12,16-18</sup>.

Moduladores seletivos dos receptores estrogênicos, como o tamoxifeno e o raloxifeno, possuem efeitos antiestrogênicos em tecido endometrial e mamário e são utilizados no tratamento do câncer de mama. No entanto, esses compostos possuem efeitos estrogênicos na coagulação, aumentando o risco de tromboembolismo venoso<sup>17,19</sup>.

Pacientes portadoras de trombofilias, tanto hereditárias (fator V de Leiden, mutação da protrombina 20210A) quanto adquiridas (anticorpo anticardiolipina), e em uso de TRH apresentam uma maior incidência de tromboembolismos arteriais e venosos. Enquanto o fator V de Leiden eleva isoladamente cerca de quatro vezes o

**Tabela 1 -** Prováveis mecanismos de ação do estrógeno em nível vascular

	<b>Efeito</b>
<b>Metabolismo lipídico</b>	Aumento do colesterol total Aumento do colesterol HDL Redução do colesterol LDL Redução da Lipoproteína Lp (a) Aumento dos triglicérides
<b>Redução do tônus vasomotor</b>	Aumento da produção de óxido nítrico Diminuição da produção de endotelina
<b>Células musculares lisas</b>	Redução da proliferação celular após lesão
<b>Redução da placa aterosclerótica</b>	Diminuição da espessura da parede vascular Redução da placa aterosclerótica
<b>Efeitos adicionais</b>	Redução da resistência à insulina Redução da homocisteína Aumento da proteína C reativa Redução das moléculas de adesão celular
<b>Efeitos na hemostasia</b>	Aumento da trombose venosa Redução dos anticoagulantes endógenos Aumento da ativação da coagulação Aumento da fibrinólise (redução PAI 1)

risco de trombose venosa e a TRH eleva em torno de três vezes esse risco, a associação do fator V de Leiden com TRH proporciona um aumento 15 vezes maior, sugerindo a existência de um mecanismo de sinergismo entre os dois fatores<sup>17-21</sup> (Tabela 2).

**Tabela 2 -** Associação do Fator V de Leiden, TRH e risco relativo de trombose venosa

<b>Fator V de Leiden</b>	<b>TRH</b>	<b>Risco relativo</b>	<b>IC 95%</b>
-	-	1	
-	+	3,2	1,7 a 6,0
+	-	3,9	1,3 a 11,2
+	+	15,5	3,1 a 76,7

Modificado de Rosendaal et al.<sup>17</sup>

### Risco de tromboembolismo

Desde 1996, estudos clínicos vêm confirmando um risco duas a quatro vezes maior de trombose venosa em usuárias de reposição hormonal<sup>22-27</sup>, contrariando o que inicialmente se acreditava – que, por se tratar de uma terapia de reposição em baixas doses, a TRH não ocasionava um aumento na incidência de eventos tromboembólicos, diferentemente dos anticoncepcionais orais, que possuem doses mais elevadas de estrógenos.

O risco de trombose é maior no primeiro ano de uso<sup>24,27-29</sup>, provavelmente devido a alterações trombofílicas presentes em uma porcentagem das mulheres em uso de TRH<sup>17</sup>.

Tanto o uso de estrógenos via oral quanto o emprego de *patches* transdérmicos está associado a um aumento do risco de trombose<sup>24</sup>, fato que é semelhante no uso de estrógenos conjugados e estradiol<sup>27</sup>.

Os efeitos dos estrógenos, principalmente no metabolismo lipídico, tônus vasomotor e placa aterosclerótica, associados ao fato da menor incidência de doença coronariana em mulheres antes da menopausa, levaram à hipótese de um provável efeito vasoprotetor em relação à doença aterosclerótica coronariana, isquemia cerebral e periférica. A TRH passou a ser indicada também para a prevenção primária e secundária dessas patologias. Estudos clínicos com um grande número de participantes foram iniciados, sendo interrompidos antes das datas previstas devido ao elevado índice de complicações constatado. Assim, conclui-se que as alterações da coagulação resultantes da ação dos estrógenos, aumentando a incidência de tromboes arteriais e venosas, superam os postulados efeitos benéficos no nível das coronárias e no cérebro<sup>12,30</sup>.

### Estudos clínicos recentes

O estudo *Estrogen in Venous Thromboembolism Trial* (EVTET), realizado em mulheres com história prévia de trombose venosa profunda e que iniciaram a TRH, demonstrou uma alta incidência de recorrência de trombose (8,5% por ano no grupo de tratamento contra 1,1% no grupo placebo)<sup>31</sup>. Devido a esse fato, o estudo foi encerrado prematuramente.

Dados do estudo clínico *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) confirmam o aumento do risco relativo de tromboembolismo de duas a três vezes. No Estudo HERS, episódios tromboembólicos

ocorreram em 34 mulheres do grupo em uso de TRH (6,3/1.000 mulheres/ano) e em 12 mulheres do grupo controle (2,2/1.000 mulheres/ano), o que pode ser traduzido em um risco relativo de 2,89 para o grupo em TRH<sup>19,32</sup>.

O *Women's Health Initiative Hormone Program* (WHI), compreendendo 16.608 mulheres pós-menopausa, com idades entre 50 e 79 anos, randomizadas em grupo de tratamento com estrógeno e progestágeno ou grupo placebo, confirmou também o aumento de incidência de eventos tromboembólicos – 34 casos no grupo de tratamento contra 16 casos no grupo controle, sendo o risco relativo de 2,11 (IC 95%: 1,26 a 3,55). O estudo, programado para ter uma duração de oito anos e seis meses, foi suspenso em junho de 2002, após cinco anos, devido à constatação de que os riscos excediam os benefícios, com o aumento da incidência não só de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, mas também de infarto agudo do miocárdio, isquemia cerebral e câncer de mama<sup>33,34</sup>.

O *Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause* (WISDOM), iniciado em 1999 no Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia, com previsão de 22.000 participantes e duração prevista até 2012, suspendeu o ingresso de novos casos em julho de 2002 devido aos resultados apresentados no estudo WHI americano. Em outubro de 2002, o Conselho Britânico de Pesquisa Médica suspendeu os fundos financiadores do estudo, considerando que os dados obtidos pelo estudo WHI já proporcionavam evidências suficientes para que não se continuasse o estudo.

O *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), baseado nas evidências científicas existentes, recomendou, em outubro de 2002, que a TRH não fosse usada para a prevenção primária de doenças crônicas, devido ao fato de os riscos excederem os benefícios. O risco maior de tromboembolismo venoso foi avaliado com base em 12 estudos de maior porte, com risco relativo de 2,14 (IC 95%: 1,64 a 2,81)<sup>35-37</sup>. Benefícios foram observados com relação ao aumento da densidade óssea, redução do risco de fraturas e câncer colo-retal. Os riscos constatados foram referentes ao aumento de incidência do câncer de mama, tromboembolismo venoso, doença coronariana, acidente vascular cerebral e colecistite. As evidências são insuficientes quanto ao risco-benefício relativo a alterações cognitivas, câncer de ovário, mortalidade por câncer de mama, doença cardiovascular e mortalidade geral (Tabela 3).

Tabela 3 - Riscos e benefícios da TRH

Variável	Resultados	Avaliação do USPSTF
Sintomas	70 a 80% de melhora	
Osteoporose	Redução no número total de fraturas: 5 em 10.000 mulheres/ano em uso de TRH <sup>33</sup> redução de 27% no total de fraturas (metanálise)	Existem boas evidências científicas de que a TRH aumente a densidade mineral óssea e reduz o risco de fraturas.
Câncer colorretal	20% de redução de câncer colo e 19% de redução de câncer retal	Existem boas evidências científicas de que a TRH reduz a incidência de câncer colorretal.
Perda de memória e demência	Estudos existentes com grandes limitações metodológicas	
Câncer de mama	Aumento na incidência RR 1,26 (IC 95% 1,00 – 1,59) <sup>33</sup> RR 1,27 (IC 95% 0,84 – 1,94) <sup>32</sup>	Existem boas evidências científicas de que a TRH eleve a incidência de câncer de mama. Efeitos na mortalidade ainda incertos.
AVC	RR 1,41 (IC 95% 0,86 – 2,31) <sup>33</sup>	Existem evidências científicas moderadas de que a TRH eleve a incidência de AVC.
Tromboembolismo venoso	RR 2,11 (IC 95% 1,26 – 3,55) <sup>33</sup> Maior incidência no primeiro ano de uso: RR 3,49 (IC 95% 2,33 – 5,59) <sup>36,37</sup>	Existem boas evidências científicas de que a TRH eleve a incidência de tromboembolismo venoso.
Câncer de endométrio	Maior risco com uso de estrógeno isolado RR 2,3 (IC 95% 2,1 – 2,5) permanecendo elevado por mais de 5 anos após o término da terapia TRH com estrógeno + progestágeno não aumenta o risco	Existem boas evidências científicas de que a TRH com estrógeno isolado em mulheres não hysterectomizadas eleve a incidência de câncer de endométrio.
Colecistite	Maior risco RR 1,8 (IC 95% 1,6 – 2,0)	Existem evidências científicas moderadas de que a TRH eleve a incidência de colecistite.
Doença coronariana	Aumento do risco RR 1,29 (IC 95% 1,02 – 1,63) <sup>33</sup> Incidência 50% maior no primeiro ano de uso, com queda posterior <sup>32</sup>	TRH não diminui, podendo na verdade aumentar a incidência de doença coronariana. Efeitos sobre a mortalidade ainda incertos.

### Conclusão

A TRH, indicada anteriormente não só com o objetivo de melhoria dos sintomas da menopausa, mas também com o intuito de prevenção de doenças crônicas que atingem mulheres após a menopausa, não teve suas expectativas iniciais confirmadas. Evidências científicas apontaram um aumento no número de tromboes arteriais e venosas, parecendo haver um grupo de maior risco ligado às alterações trombofilicas. Além disso, os benefícios foram confirmados apenas na melhora dos sintomas e na prevenção da osteoporose.

Muitos dos aspectos relacionados à TRH, no entanto, permanecem ainda para serem esclarecidos: seu mecanismo de ação na coagulação, as diferenças nos efeitos entre os diversos tipos de estrógenos e progestágenos, doses e vias de administração, grupos de maior risco, assim como a relação risco-benefício em algumas patologias e na mortalidade em geral. O uso da TRH deve ser criteriosamente avaliado para e com a paciente, discutindo-se potenciais riscos e benefícios em cada caso específico, assim como outros métodos eficazes para a prevenção de doenças crônicas.

## Referências

- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992;117:1016-37.
- Rosendaal FR, Helmerhost FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:112-23.
- Anderson F. Kinetics and pharmacology of estrogen in pre and postmenopausal women. *Int J Fert* 2000;38:55-64.
- Barton M. Postmenopausal estrogen replacement therapy and atherosclerosis: can current compounds provide cardiovascular protection? *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:789-809.
- Dubey RK, Jackson EK. Cardiovascular protective effects of 17 $\beta$ -estradiol metabolites. *J Appl Physiol* 2001;91:1868-83.
- Barton M, Dubey RK. Clinical practice. Postmenopausal hormone - replacement therapy. *N Engl J Med* 2001;345(1):34-40.
- Baysal K, Losordo D. Estrogen receptors and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:537-48.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-11.
- Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002;90(1A):3F-6F.
- Cid MC, Schnaper HW, Kleinnan HK. Estrogens and the vascular endothelium. *Am J Cardiol* 2002;90(1A):11F-16F.
- Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974 - 2000. *Fert Steril* 2001;75:898-915.
- Teede HJ. Hormone replacement therapy and the prevention of cardiovascular disease. *Hum Reprod Update* 2002;3:201-15.
- Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Up regulation of nitric oxid synthetase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS Lett* 1995;360:291-3.
- Van Baal WM, Kooistra T, Stehouwer CD. Cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy: a review based on randomized controlled studies in postmenopausal women. *Curr Med Chem* 2000;7:499-517.
- Koh KK, Home MKI, Csako G, Waclawiw MA, Cannon RO. Relation of fibrinolytic potentiation by estrogen to coagulation pathway activation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1999;83:466-69.
- Herrington DM, Klein KP. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: pharmacogenetics of estrogen replacement therapy. *J Appl Physiol* 2001;91:2776-84.
- Rosendaal FR, Helmerhost FM, Vanderbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:201-10.
- Hoibraaten E, Qvigstad E, Anderesen TO, Mowinckel MC, Sandset 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;85:775-781.
- Konkle BA. Thrombophilic states in women – special concerns. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001;325-30.
- Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002;116:851-4.
- Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy and risk of thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1012-17.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-987.
- Daly E, Vessey MP, Painter R, Hawkins MM. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:1027.
- VarasLourenzo C, GarciaRodrigues LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population – based study in southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998;147:387-90.
- Grady D, Furberg C. Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy. *JAMA* 1997;278:477.
- Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Ann Int Med* 2000;132:689-96.
- 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.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MW, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
- Rivas Yépez JA, Freire CMV, Almeida MCC, Souza PMT. Trombose venosa, fenômenos tromboembólicos e terapêutica de reposição hormonal. *Cir Vasc Angiol* 1998;14:33-37.
- Araújo JD. A terapêutica de reposição hormonal e o tromboembolismo venoso. *Revista Socesp* 1999;9:6.
- Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnensen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961-7.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Women's Health Initiative (WHI) Data and Safety Monitoring Board (DSMB) Statement reported in WHI HRT Update June 2002. Disponível em: [www.whi.org/update/2002update](http://www.whi.org/update/2002update).
- Writing Group for The Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- 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.

- 36. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and risk for thromboembolism. Systematic evidence review n. 11 (prepared by Oregon Health and Science Evidence-based Practice Center) Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2002. Disponível em: <http://www.ahrq.gov/clinic/serfiles.htm>.
- 37. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Replacement Therapy for Primary Prevention of Chronic Conditions: Recommendations and Rationale. October 2002. Agency for Health Care Research and Quality, Rockville, MD. Disponível em: [www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hrt/hrtr.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hrt/hrtr.htm).

**Correspondência:**  
Dra. Maria Elisabeth Rennó de Castro Santos  
Rua Capelinha, 500  
CEP 30220-300 - Belo Horizonte - MG  
Tel.: (31) 3241.2023 / (31) 3223.5734  
Fax: (31) 3241.5440  
E-mail: [beth.renno@globocom.com](mailto:beth.renno@globocom.com)

O Jornal Vascular Brasileiro também está na Internet.

[www.jvascbr.com.br](http://www.jvascbr.com.br)

**SBACV** Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular

**JORNAL VASCULAR BRASILEIRO**  
Cirurgia Vascular, Endovascular e Angiologia  
ISSN 1677-1301

CORPO EDITORIAL  
editores

CONSELHO EDITORIAL  
editorial board

CONSELHO INTERNACIONAL  
international advisory board

DEBATORIA NACIONAL SBACV  
national board SBACV

PUBLICAÇÃO ONLINE  
online publication

EDIÇÃO ATUAL  
current issue

EDIÇÕES ANTERIORES  
previous issues

NORMAS DE PUBLICAÇÃO  
publication guidelines

CONTATO  
contact us

LINKS

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular  
J Vasc Br - Official Publication of the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery

Copyright 2002-2003 - Todos os direitos reservados. 000-0000

Visite o site [www.jvascbr.com.br](http://www.jvascbr.com.br) e conheça nossa versão eletrônica em inglês. Acesse também os links disponíveis.

Mande suas sugestões e participe enviando seu trabalho.