



QUAL O RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO DURANTE A TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO?

Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008 May 31; 336 (7655): 1227-31. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/336/7655/1227> [accedido em 16/07/2008]

Introdução

A terapêutica hormonal de substituição (THS) pós-menopausa melhora a qualidade de vida das mulheres com sintomas de privação de estrogénios. Dados recentes indicaram que os riscos potenciais poderiam superar os benefícios a longo prazo. Até 1996, pensava-se que a THS teria pouco efeito no risco de tromboembolismo venoso (TEV), mas estudos observacionais recentes sugeriram associação forte entre THS com estrogénios (isolados ou com progestagénios) e risco aumentado de TEV na pós-menopausa. Dados recentes sugeriram diferenças no risco de TEV consoante a via de administração dos estrogénios.

Objectivo

Estimar o risco de TEV entre utilizadoras de THS tendo em conta o desenho dos estudos, características da THS, características do TEV e antecedentes clínicos.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa na *Medline* com palavras-chave relacionadas com THS e TEV, seleccionando-se artigos publicados de 1974 a 2007 em língua inglesa e realizando-se uma meta-análise/revisão sistemática dos estudos com mulheres



em THS que avaliavam o risco de TEV. Foram seleccionados 8 estudos observacionais (7 caso-controlo e um de coorte) e 9 ensaios clínicos aleatorizados e controlados. Os estrogénios utilizados foram 17- β -estradiol, estrogénios equinos conjugados ou estrogénios esterificados com ou sem progestagénios.

Resultados

Os 8 estudos observacionais avaliados definiam como utilizadora actual a mulher a utilizar THS no mês a seis meses antes da sua inclusão no estudo, sendo o *end point* clínico o primeiro episódio de TEV idiopático (diagnóstico de Trombose Venosa Profunda por ecografia ou de Tromboembolismo Pulmonar por cintigrafia pulmonar).

Risco de TEV por características da

THS: Encontrou-se associação consistente entre uso de estrogénios orais e risco aumentado de TEV. Os estudos observacionais que avaliavam o risco de um primeiro episódio de TEV durante o uso de estrogénios transdérmicos, encontraram um *Odds Ratio* (OR) de 1,2 *vs* de 2,5 para a via oral. O OR combinado dos estudos observacionais e aleatorizados era 2,4 para as utilizadoras de estrogénios orais e era mais alto que o risco sumário das mulheres em estrogénios transdérmicos, embora ainda nenhum ensaio aleatorizado tenha estudado o efeito dos estrogénios transdérmicos no risco de TEV.

Só um estudo sugeriu diferenças de risco de TEV segundo o tipo de estrogénios: maior com estrogénios equinos conjugados do que com estrogénios esterificados.

Quatro estudos observacionais

indicaram que o uso prévio de THS não se associava a risco aumentado de TEV. Também não foi observada diferença no risco de TEV nas utilizadoras de estrogénios isolados *vs* estrogénios combinados com progestagénios. Quanto à duração do tratamento, estudos observacionais mostraram risco significativamente maior para tratamento durante o primeiro ano (Risco relativo (RR) 4,0) *vs* há mais de um ano (RR 2,1).

Risco de TEV por tipo de diagnóstico: Se realizada a análise restrita para primeiro episódio de TEV idiopático, o risco de TEV com estrogénios orais aumenta significativamente, enquanto os resultados para estrogénios transdérmicos permanecem inalterados. Não existiram diferenças de risco quando avaliado o local do TEV (trombose venosa profunda *vs* tromboembolismo pulmonar).

Mulheres em alto risco de TEV: A combinação de mutações trombogénicas com terapêutica estrogénica oral (sobretudo estrogénios equinos conjugados) aumentou muito o risco de TEV (RR 8) se comparado com mulheres sem mutações e sem terapêutica com estrogénios. Num estudo não foi encontrada diferença entre mulheres com uma destas mutações e terapêutica com estrogénios transdérmicos e aquelas com a mutação que não usaram estrogénios. Num estudo observacional e em dois estudos aleatorizados ficou estabelecida uma associação entre excesso de peso ou obesidade e o aumento do risco de TEV. Noutro estudo, o uso de estrogénios transdérmicos não conferiu risco adicional a mulheres com excesso de peso ou obesidade.

Discussão

Esta meta-análise, de estudos observacionais e ensaios clínicos aleatorizados e controlados, mostrou que durante o uso de estrogénios – e não após terminar esse uso – aumenta o risco de TEV 2 a 3 vezes. Este risco aumentado foi maior durante o primeiro ano de terapêutica e em mulheres em maior risco de TEV. No geral, com um risco de base de TEV de 1 por 1.000 mulheres/ano, seriam de esperar 1,5 eventos adicionais por 1.000 mulheres/ano.

A análise combinada dos estudos observacionais não mostrou aumento significativo do risco de TEV entre as mulheres a usar estrogénios transdérmicos. Este artigo realiza uma análise quantitativa separada, segundo a via de administração dos estrogénios, em mulheres com e sem risco elevado de base para TEV, mostrando aumento substancial no risco de TEV entre as utilizadoras de estrogénios orais com IMC acima de 25 kg/m². Os dados relativos às utilizadoras de estrogénios transdérmicos são baseados em poucos dados e portanto devem ser vistos com precaução, necessitando de mais estudos dirigidos. Outro ponto fraco é a falta de dados relativos ao impacto dos progestagénios. Nesta meta-análise não foi encontrada diferença entre a terapêutica com estrogénios isolados ou combinados com progestagénios, embora estes últimos tenham vindo a emergir como determinantes do risco de TEV. Além disto, um estudo observacional e um aleatorizado (WHI) indicaram que o risco seria maior nas utilizadoras de estrogénios com progestagénios *versus* aquelas com estrogénios isolados. Um estudo observa-



cional sugeriu também diferenças quanto ao progestagénio utilizado.

Quanto ao uso de estrogénios orais foi encontrada bastante heterogeneidade entre os vários estudos, observacionais e aleatorizados, que poderá dever-se à duração do tratamento: quanto menor a duração, maior o risco relativo encontrado. Outra razão será a diferença nos tipos de TEV encontrados: esta heterogeneidade desaparece se excluídos estudos que incluem TEV não idiopático.

Explicações biológicas suportam a diferença de risco encontrada entre a administração transdérmica *vs* oral de estrogénios, visto a primeira evitar o efeito de primeira passagem hepática que poderá alterar o equilíbrio entre factores procoagulantes e mecanismos anti-trombóticos. Foram encontradas uma concentração maior dos fragmentos protrombina 1+2, menor concentração de antitrombina e resistência aumentada a proteína C nas utilizadoras de estrogénios orais. Estudos recentes indicam que este efeito na hemostase não se verifica com estrogénios transdérmicos.

Implicações clínicas: O risco de TEV é substancialmente maior no primeiro ano de terapêutica, ao contrário do risco de AVC ou cancro da mama. As novas recomendações sugerem o uso da menor dose possível de THS pelo menor tempo possível, pelo que a redução do risco de TEV é agora mais importante no perfil de segurança da THS. Isto é ainda mais relevante em mulheres com mutações protrombóticas conhecidas ou índice de massa corporal aumentado, que deverão ponderar a não utilização de estrogéneos orais. A via de administração dos estrogéneos e os

tipos de hormonas utilizados parecem importantes no perfil de segurança da THS. Estudos futuros sobre o uso de estrogénios transdérmicos irão clarificar a aparente segurança relativamente ao risco de TEV.

Comentário

As *Recomendações sobre Menopausa da American Association of Clinical Endocrinologists* (2006) sublinham os sintomas vasomotores moderados a graves como indicação formal para THS sistémica (segundo a FDA) após equacionada a relação risco-benefício individual. Constitui contra-indicação formal um episódio prévio ou actual de TEV idiopático. O estudo WHI, que forneceu a evidência mais sólida relativa ao risco de TEV com THS, incluiu mulheres com idade média de 63 anos (só 10% de participantes dos 50 aos 54 anos) e só 16% em menopausa há menos de 5 anos. Portanto, mulheres mais velhas, anos após a menopausa e com mais factores de risco cardiovascular relativamente à maioria das mulheres que iniciam THS na prática clínica.

Estudos observacionais sugerem risco relativo aumentado de TEV de pelo menos duas vezes (TVP e TEP) em mulheres pós-menopausa a fazer THS (3,5 em 1.000) *vs* placebo (1,7 em 1.000).

As *Recomendações da Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* relativas a THS e TEV (2004) realçam que, apesar do risco relativo aumentado de TEV durante o uso de THS, o risco absoluto é baixo, devendo ter-se em conta o benefício global para a mulher em causa. O risco de TEV nos estudos foi maior em mulheres com factores de risco

pró-trombóticos conhecidos, como maior idade, excesso de peso ou obesidade e Factor V de Leiden. Ao prescrever THS é importante colher a história de factores de risco de TEV, tais como: insuficiência venosa dos membros inferiores, obesidade, osteoartrose, idade, diabetes, hipertensão arterial e tabagismo, principalmente se ocorreu episódio de TEV anterior ou em familiares de primeiro ou segundo grau. Segundo a *Reunião de Consenso Canadano sobre a Menopausa da Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (2006), na presença de múltiplos factores de risco, em mulheres sem TEV prévio, poderá ter de ser evitada a THS, já que constitui factor de risco independente para TEV.

Estudos bioquímicos e alguns estudos clínicos sugerem que estrogénios transdérmicos poderão ter menor risco de TEV que a via oral, podendo ser preferidos nas mulheres com factores de risco para TEV. São necessários mais estudos para clarificar o papel de diferentes formulações, doses e vias de administração de estrogénios e progestagénios para o risco de TEV.

Marta Marquês

USF da Cova da Piedade
Centro de Saúde de Almada