



### Terapia com Hormônios Sexuais Femininos e Fenômenos Tromboembólicos: uma Revisão de Literatura

*Female Sex Hormone Therapy and Thromboembolic Phenomena: Literature Review*

Tiago Ferreira Campos Borges<sup>1</sup>  
Ana Paula da Silva Tamazato<sup>1</sup>  
Maria Silvana Cardoso Ferreira<sup>2</sup>

#### RESUMO

A Terapia com Hormônios Sexuais Femininos tem como efeito colateral o surgimento de fenômenos tromboembólicos em suas usuárias, ao longo da história inúmeras medidas foram tomadas em busca de se minimizar esse malefício. Este trabalho foi dividido em dois grandes temas: Anticoncepcionais Hormonais Combinados Orais (AHCO) e Terapia de Reposição Hormonal (TRH). Os riscos reais que se tem ao se fazer uso de um AHCO é desconhecido pela população leiga, ao passo que esta mesma refere grande temor em relação a TRH, sendo que esta última já tem seus benefícios bem estabelecidos, bem como suas indicações. Exposto o contexto, este trabalho visa levantar estudos atuais que revelem quais os riscos reais aos quais a mulher é exposta quando se submete a essas terapias. Para a confecção deste trabalho, foi feito uma busca em revistas da área medica, assim como pesquisa em bases de dados. Terapia com hormônios sexuais femininos faz com que a mulher passe para um estado de hipercoagulabilidade sanguínea, baixas dosagens hormonais conferem menor risco, AHCO de segunda geração são menos trombogênicos que os de terceira e quarta geração, por isso devem ser usados com mais parcimônia e a TRH tem benefícios bem estabelecidos e por isso deve ser mais difundida e prescrita.

**Palavras-chave:** Tromboembolismo, Estrógenos, Progesterona.

#### ABSTRACT

The Female Sex Hormone therapy has, as side effects, the emergence of thromboembolic events in their users. Throughout history many steps have been taken aiming the minimization of this harm. This work was divided into two main themes: Combined Oral Contraceptive Pill (COCP) and Hormone Replacement Therapy (HRT). The real risks related to making use of a COCP is unknown by the lay population, whereas it concerns great fear about HRT, but this one has well-established benefits as well as indications. This paper aims to raise current studies showing the actual risks to which women are exposed when subjected to these therapies. For the preparation of this work, searches in medical journals of the area, as well as research in databases was done. Therapy with female sex hormones makes a woman go into a state of blood hypercoagulability, low hormone levels show lower risk, second generation COCP are less thrombogenic than third and fourth generation, so they should be used more sparingly used and HRT has well established benefits, therefore it should be more widespread and prescribed.

**Keywords:** Thromboembolism, Estrogens, Progesterone.

1 Acadêmicos do 6º ano do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt). Itajubá/MG  
2 Médica, especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Professora adjunta da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt). Itajubá/MG

Recebido em: junho de 2015  
Aceito em: junho de 2015

#### Correspondência:

Tiago Ferreira Campos Borges  
Av. Renó Júnior, 368 - São Vicente,  
Itajubá/MG, Brasil.  
CEP: 37502-138  
E-mail: borges.tfc@gmail.com

## INTRODUÇÃO

No Brasil, 10,4 milhões de mulheres usam a pílula, segundo dados de 2006, da Pesquisa por Amostragem de Domicílios (Pnad), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).<sup>1</sup> Assim, os ACHO são o método reversível mais utilizado pela população feminina brasileira ( $\pm 25\%$ ) para planejamento familiar, sendo que estes apresentam índice de gestação menor que 1%, quando utilizados corretamente.<sup>2</sup>

Os ACHO não apenas proporcionam anticoncepção eficaz, como também oferecem numerosos benefícios não contraceptivos, tais como: melhora da dismenorreia, regulação do ciclo menstrual, redução da perda sanguínea menstrual, melhora da acne e redução dos riscos de câncer de ovário e endométrio.<sup>2</sup>

O Tromboembolismo Venoso (TEV) é uma complicação rara, mas grave da contracepção hormonal combinada. Embora o risco absoluto de TEV seja baixo em adolescentes, eventos trombóticos em usuários de contracepção mais jovens do que a idade de 20 anos representam 5 a 10 por cento do total de eventos relacionados com a contracepção de TEV em estudos populacionais, por causa da alta frequência de uso de contracepção na adolescência. A maioria das adolescentes que experimentam TEV relacionada com a contracepção tem adicionalmente fatores risco transitórios ou hereditários para fenômenos tromboembólicos.<sup>3</sup>

Nunca se viu tanta polêmica em torno de uma terapêutica como a constatada nos últimos tempos em relação à Terapia de Reposição Hormonal (TRH) no climatério.<sup>4</sup> A história da TRH começa em 1942 quando a Food and Drugs Administration (FDA) aprovou os estrogênios para tratamento de sintomas

incômodos pós-menopausa (ex: fogachos, ressecamento vaginal), experimentados pela maioria das mulheres no climatério.<sup>5</sup>

Na década de 1960, Robert Wilson divulgou a “Feminine Forever”, polarizando a ideia da mulher jovem para sempre com a TRH. E na década de 1990, a TRH atingiu seu apogeu, aproximadamente 15 milhões de mulheres americanas faziam uso, quando os estudos em animais e os observacionais sugeriam que a estrogênio terapia pós-menopausa podia prevenir doença coronariana e a demência, além de prevenir a perda de massa óssea.<sup>6</sup> O uso da TRH caiu muito abruptamente no início do século 21 com a publicação de vários ensaios randomizados, sendo os mais conhecidos Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS)<sup>7</sup> em 1998 e Women’s Health Initiative (WHI) em 2002<sup>8</sup> e 2004.<sup>9</sup> A incidência dobrada de eventos tromboembólicos venosos e o aumento de 26% na incidência de carcinoma de mama invasivo nas pacientes tratadas com TRH nos estudos foram razões substanciais para se evitar o uso prolongado de TRH. Houve benefício quanto a prevenção de fraturas e câncer colorretal, mas foram amplamente superadas em números absolutos pelos efeitos adversos apontados. Um dos pontos positivos é a boa resposta a TRH em mulheres com sintomas desconfortáveis no climatério como ondas de calor, insônia e alterações cutâneo-mucosas. Do mesmo modo, é inquestionável o impacto benéfico, quer preventivo quer terapêutico sobre a osteoporose.<sup>5</sup>

Dentro deste contexto, é importante conhecermos os estudos atuais sobre a relação entre o uso dos contraceptivos orais e da terapia de reposição hormonal no climatério e o risco de fenômenos tromboembólicos.

Assim, neste trabalho pretendeu-se estudar os efeitos dos ACHO, amplamente usados como forma de anticoncepção no Brasil e no mundo, e da TRH para tratamento para sintomas do climatério sobre os processos tromboembólicos através de revisão da literatura.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Fenômenos Tromboembólicos**

Trombose é o processo patológico caracterizado pela solidificação do sangue dentro dos vasos ou do coração em um indivíduo vivo, sendo trombo a massa sólida formada pela coagulação sanguínea. Por outro lado, coágulo significa massa não estruturada de sangue fora dos vasos ou do coração ou formada por coagulação após a morte.<sup>10</sup>

A embolia consiste na existência de um corpo sólido, líquido ou gasoso (êmbolo) transportado pela corrente sanguínea e capaz de obstruir um vaso, sendo que a obstrução tende a ocorrer após uma ramificação, quando o diâmetro vascular fica menor do que o do corpo estranho. Em mais de 90% dos casos, os êmbolos originam-se de trombos – fenômeno chamado de tromboembolia; menos comumente são formados por fragmentos de placas ateromatosas, vesículas lipídicas ou bolhas gasosas. Êmbolos originados de trombos venosos (exceto no sistema porta) são levados aos pulmões enquanto trombos arteriais (coração ou grandes artérias) são êmbolos que se dirigem à grande circulação e alojam-se principalmente no cérebro, nos intestinos, nos rins, no baço e nos membros inferiores.<sup>11</sup>

Na trombose venosa, os estados de hipercoagulabilidade primários que refletem

defeitos nas proteínas que governam a coagulação e/ou a fibrinólise ou os estados hipercoaguláveis secundários, envolvendo anormalidades dos vasos e do fluxo sanguíneo, levam ao desenvolvimento da patologia.<sup>12</sup> Destacam-se nas causas congênitas o fator V de Leiden, hiper-homocisteinemia, mutação 20210. A do gene da protrombina, antitrombina III, e as deficiências das proteínas C e S. Nas causas adquiridas, os anticorpos antifosfolipídios, neoplasias, gestação, puerpério, cirurgias, traumas e o uso dos anticoncepcionais são os mais frequentes.<sup>13,14</sup>

A trombose arterial depende altamente do estado da parede vascular, das plaquetas e dos fatores relacionados com fluxo sanguíneo.<sup>15</sup> Tradicionalmente, os fatores de risco para arteriosclerose incluem a hipertensão arterial, elevação do colesterol, diabetes, fumo e associam-se com a doença coronariana arterial periférica e acidente vascular cerebral.<sup>13,14</sup> Lembrando que a trombose arterial é menos frequente na idade reprodutiva que o tromboembolismo venoso (1 caso para cada 5-10 casos, respectivamente).<sup>16</sup>

O tromboembolismo venoso compreende a trombose venosa profunda e sua consequência imediata mais grave, a embolia pulmonar. Na sua fase aguda, o tromboembolismo está associado a uma alta probabilidade de complicações graves muitas vezes fatais. Na sua fase crônica, pode ser responsável por inúmeros casos de incapacitação física, enormes custos socioeconômicos e pessoais e com desenvolvimento de insuficiência venosa crônica.<sup>17</sup>

Tabela 1 – Incidência de tromboembolismo por ano no sexo feminino

<b>População geral</b>	<b>160 por 100.000</b>
<b>Mulheres em idade reprodutiva</b>	5 por 100.000
<b>Mulheres usuárias de AHCO</b>	15-25 por 100.000
<b>Mulher grávida/puérpera</b>	60 por 100.000
<b>Mulher na pós-menopausa</b>	10 por 100.000
<b>Mulher na pós-menopausa em terapia de reposição hormonal</b>	30 por 100.000

Fonte: Lobo RA, Romão F. (2011)<sup>12</sup>

### Hormônios – Estrógeno e Progesterona

O processo reprodutivo feminino envolve o sistema nervoso central (basicamente hipotálamo), a hipófise, os ovários e o útero (endométrio). Sendo que todos devem funcionar apropriadamente para que a reprodução seja normal.<sup>18</sup>

O hormônio hipotalâmico liberador de Gonadotrofina (GnRH) controla simultaneamente o Hormônio Luteinizante (LH) e o hormônio Folículo-Estimulante (FSH) na hipófise, sendo secretado de forma pulsátil. A frequência dos pulsos determina as quantidades relativas de secreção de LH e FSH.<sup>18</sup>

A mulher produz dois hormônios que controlam o ciclo menstrual e a ovulação - o estrógeno e a progesterona.<sup>18</sup>

O ovário responde ao FSH e ao LH de forma sequencial, definida, para produzir o crescimento folicular, ovulação e a formação do corpo lúteo. O ciclo é destinado a produzir um ambiente ideal para a gravidez, e caso não haja gravidez o ciclo recomeça. No início do ciclo menstrual, o ovário produz estrogênio, que é responsável pelo crescimento do endométrio. Após a ovulação, também é produzido a progesterona em quantidades significativas, transformando o endométrio em ambiente ideal para implantação do embrião. Se não há gravidez, o ovário então deixa de produzir estrogênio e progesterona, conseqüentemente o endométrio descama e o ciclo recomeça.<sup>19,20</sup>

Variações hormonais durante o ciclo são:<sup>19,20</sup>

1. No início de cada ciclo menstrual normal, os níveis dos esteroides gonadais são baixos e estiveram diminuídos desde o fim da fase lútea do ciclo anterior;
2. Com o desaparecimento do corpo lúteo, os níveis de FSH começam a aumentar e um grupo de folículos em crescimento é recrutado. Cada um desses folículos secreta níveis crescentes de estrogênio, a medida que crescem durante a fase folicular. Por sua vez, o aumento do estrogênio é o estímulo para a proliferação do endométrio uterino;
3. Níveis crescentes de estrogênio produzem feedback negativo sobre a secreção hipofisária de FSH, que começa a diminuir no meio da fase folicular. Além disso, os folículos em crescimento produzem inibina-B, que também suprime a secreção de FSH pela hipófise. Inversamente, no início o LH diminui em resposta a níveis crescentes de estradiol, mas no final da fase folicular o nível de LH aumenta muito (resposta bifásica);
4. No fim da fase folicular, logo antes da ovulação, há receptores de LH induzidos pelo FSH nas células granulosas e, com a estimulação do LH, modulam a secreção de progesterona;
5. Após um grau suficiente de estimulação estrogênica, é deflagrado o pico hipofisário de LH, que é a causa imediata da ovulação que ocorre 24 a 36 horas depois. A ovulação anuncia a transição para a fase lútea-secretora;
6. O nível de estrogênio diminui no início da fase lútea desde logo antes da ovulação até o meio desta fase, quando começa a aumentar novamente em decorrência da secreção do corpo lúteo, que concomitantemente secreta inibina-A;
7. Os níveis de progesterona aumentam subitamente após a ovulação e podem ser usados como um sinal presuntivo de que houve ovulação;
8. A progesterona, o estrogênio e a inibina-A atuam em nível central para suprimir a

secreção de gonadotrofinas e o crescimento de novos folículos. Esses hormônios permanecem elevados durante toda a vida do corpo lúteo e depois diminuem com a extinção, assim estabelecendo o estágio para o próximo ciclo.

### **Mecanismo de ação e via de administração dos AHCO**

Os AHCO exercem a sua ação contraceptiva por meio de uma intervenção que cometem no eixo neuro-endócrino, interferindo no mecanismo de estimulação ovariana pelas gonadotrofinas, através de uma interferência direta sobre os mecanismos de feedback, promovendo um bloqueio gonadotrófico, especialmente do pico de LH e, com isso, impedindo que ocorra a ovulação. São, por essa razão, chamados de anovulatórios. Afora isso, atuam, por meio do componente progestagênico, sobre o muco cervical, tornando-o impenetrável pelo espermatozóide, e no endométrio, tornando-o hipotrófico, sem condição de sofrer a implantação do embrião. Esses efeitos são totalmente reversíveis e, por isso, a usuária de contraceptivos orais combinados retorna à fertilidade ao suspender o seu uso.<sup>21</sup>

É importante assinalar que todas as formulações que são administradas por via oral, vão ao tubo digestivo, passam pelo estômago e chegam no intestino, onde são absorvidas, dando início ao chamado circuito êntero-hepático, que tem importância fundamental nas repercussões metabólicas causadas pelas pílulas e, por via de consequência, nos seus efeitos e parefeitos.<sup>21</sup>

Além da via oral, a contracepção esta disponível como adesivo transdérmicos ou anel vaginal; em geral essas duas formas de contracepção estão associadas a um maior risco de fenômenos tromboembólicos. Um estudo mostrou que o risco de trombose é cerca de 8

vezes maior entre mulheres usuárias do sistema transdermico e 7 vezes maior naquelas que usam um anel vaginal em comparação as que não utilizam a anticoncepção.<sup>22</sup>

### **Estrógeno e Fenômenos Tromboembólicos**

O etinilestradiol induz alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com aumento na produção de trombina. Ocorre também aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina), produzindo um efeito pró-coagulante leve. Esses efeitos são mais claramente observados em testes que avaliam globalmente a hemostasia, que mostram resistência adquirida à proteína C e aumento de geração de trombina.<sup>20,23</sup>

Inicialmente, achava-se que a trombose era resultado apenas da dose de estrogênio utilizado, o que culminou na redução da dose de etinilestradiol dos contraceptivos de 150 mcg para 15-20 mcg.<sup>16</sup>

Em 2012, Lidegaard O. et al<sup>24</sup> realizou com objetivo de correlacionar o uso de AHCO com fenômenos tromboembólicos arteriais. O estudo demonstrou que há um aumento de 0.9 a 1.7 em ACHO cuja dosagem de etinilestradiol é de 20 µg e aumento de 1.3 a 2.3 quando etinilestradiol encontra-se a 30-40 µg, com diferenças de risco relativamente pequenas de acordo com o tipo de progestágeno.<sup>24</sup>

### **Progestágenos e Fenômenos Tromboembólicos**

Rosing J. et al<sup>25</sup> realizou um estudo bioquímico demonstrou que o plasma de mulheres usuárias de progestágenos de terceira

geração (gestodeno e desogestrel) apresenta um estado pró-trombótico superior quando comparado aos de segunda geração (levonorgestrel). Isso ocorre devido ao fato de que progestágenos de terceira geração estão associados ao desenvolvimento de resistência adquirida à proteína C ativada mais pronunciada e a uma tendência de produzir níveis mais altos de fatores de coagulação e níveis mais baixos de anticoagulantes naturais.<sup>25</sup>

Dados divulgados por van Hylckama AV et al<sup>26</sup> revelaram risco para trombose venosa de aproximadamente quatro vezes para combinações contendo levonorgestrel em relação ao risco de não usuárias, e os riscos aumentaram cerca de 5.6 vezes quando utilizado o gestodeno, 7.3 no desogestrel, 6.8 no acetato de ciproterona e 6.3 na drospirenona.<sup>26</sup>

Parkin L. et al<sup>27</sup> e Jick SS. et al<sup>28</sup> questionaram se o risco de fenômenos tromboembólicos em ACHO contendo drospirenona era menor quando comparado com progestágenos de segunda geração. Concluindo que o risco de tromboembolismo venoso não-fatal em usuárias de AHCO contendo drospirenona é cerca de duas a três vezes maior quando comparado com contraceptivos que possuem em suas formulações o levonorgestrel.<sup>27,28</sup>

Apesar de fenômenos tromboembólicos arteriais serem menos frequentes em mulheres jovens, as consequências a curto e longo prazo são mais graves.<sup>24</sup> Realizou-se um estudo multicêntrico que demonstrou aumento de cinco vezes o risco de infarto agudo do miocárdio, de três vezes o risco de acidente vascular encefálico isquêmico e de duas vezes o risco de

acidente vascular encefálico hemorrágico em usuárias de AHCO. Foi demonstrado também que o risco de doença arterial é particularmente maior em mulheres fumantes e/ou hipertensas.<sup>29</sup>

### **Crítérios Médicos de Elegibilidade para o uso de AHCO**

Já que doses de estrogênio e os tipos de progestágeno relacionam-se com aumento relativo de efeitos tromboembólicos, a OMS estabeleceu os “Crítérios Médicos de Elegibilidade para o uso de Anticoncepcionais”, abrangendo critérios para práticas selecionadas do AHCO de baixa dose, os quais estão agrupados em quatro categorias que consideram e afetam a indicação desses medicamentos quando presentes algumas situações e/ou comorbidades.<sup>30</sup>

- A categoria 1: situações em que não há restrição ao uso do contraceptivo.
- A categoria 2: método pode ser usado requerendo o seu uso uma vigilância médica específica.
- A categoria 3: o uso do método não é recomendado, a menos que, outros métodos não estejam disponíveis ou não sejam aceitos.
- A categoria 4: situações em que o uso do contraceptivo representa um risco não aceitável para a saúde.<sup>30</sup>

O quadro abaixo demonstra algumas condições clínicas comuns na prática clínica, método contraceptivo e critério de elegibilidade em relação ao uso de AHCO.<sup>30</sup>

Quadro 5 – Critérios de Elegibilidade e condições clínicas.

<b>CONDIÇÃO APRESENTADA</b>	<b>AHCO</b>
<b>Mutações trombogênicas</b>	4
<b>Idade &gt; 40 anos</b>	2
<b>Amamentação com menos de 6 semanas pós-parto</b>	4
<b>Amamentação após 6 meses</b>	2
<b>Fumo ≥ 35 anos; 15 ou mais cigarros / dia</b>	4
<b>Hipertensão controlada</b>	3
<b>PAS ≥ 160 e PAD ≥ 100</b>	4
<b>História de TVP ou TEP</b>	4
<b>História familiar 1º grau de TVP ou TEP</b>	2
<b>Enxaqueca com aura</b>	4
<b>Diabetes sem doença vascular; sem ou com uso de insulina</b>	2
<b>Diabetes por mais de 20 anos ou outra doença vascular</b>	3 / 4
<b>Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina – ácido valpróico não faz parte desta relação)</b>	3

Fonte: Bouzas I, Takey M, Eisenstein E. (2013)<sup>30</sup>

### Terapia de Reposição Hormonal (TRH)

Por definição, menopausa significa o último período menstrual, na vida de uma mulher, dependente da função ovariana. Normalmente, a menopausa pode ser esperada por volta dos 52 anos de idade. Devido à contínua regressão, o ovário torna-se atrófico, sendo incapaz de maturar folículos e, conseqüentemente, secretar estradiol. O estado de menopausa pode ser definido como hipogonadismo hipergonadotrópico, em virtude da falência ovariana primária.<sup>31</sup>

A falência ovariana leva a sintomas como ondas de calor, cefaleia, insônia e melancolia; sendo que em aproximadamente 35% de todas as mulheres, os sintomas climatéricos da menopausa são ausentes; em outras 35%, os sintomas clínicos são reconhecidos, mas toleráveis. Nas trinta por

cento restantes, os sintomas clínicos prejudicam o bem-estar, necessitando de tratamento médico.<sup>31</sup>

A TRH pode ser realizada apenas com estrógeno ou em associação com um progestágeno. São inúmeras as formas de administrar a TRH, visando ao alívio dos sintomas e, acima de tudo, à proteção endometrial quando associamos a progesterona ao estrógeno. Os consensos atuais recomendam minimizar a exposição ao progestágeno.<sup>32</sup>

Segundo Sprague BL. et al,<sup>33a</sup> a prevalência de TRH entre mulheres acima de 40 anos nos anos de 1999-2000 era de 22,4%. Já em 2009-2010, a prevalência era de 4,7%.<sup>34</sup>

Três grandes estudos marcaram uma nova fase da TRH na qual se estabeleceram alguns critérios para tratamento da menopausa, tais como idade da paciente, tempo de menopausa, sintomas, doses, vias de

administração e comorbidades. A publicação do estudo Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)<sup>7</sup> em 1998 – que concluiu, que o tratamento com estrogênio e acetato de medroxiprogesterona não diminui o risco cardiovascular em mulheres menopausadas com doença cardiovascular estabelecida,<sup>33</sup> seguida pelos resultados do Women's Health Initiative (WHI) em 2002<sup>8</sup> – que, teve que ser interrompido quando os índices de câncer de mama invasivo ultrapassaram o limite previsto e os riscos superaram os benefícios da terapêutica.<sup>33</sup> E, posteriormente, em 2004,<sup>9</sup> outro estudo do WHI teve que ser interrompido, concluindo que o uso de estrógeno equino conjugado aumenta o risco de acidente vascular encefálico, diminui risco de fraturas do quadril e não altera a incidência de doença coronariana em mulheres após a menopausa e histerectomizadas.<sup>9</sup>

### Quando indicar TRH

A Endocrine Society Scientific Statements,<sup>35</sup> publicou um posicionamento rigorosamente documentado e com todas as conclusões a respeito dos riscos e benefícios da TRH classificadas de acordo com o grau de evidência.<sup>35</sup>

As recomendações relatadas a seguir apresentam grau de evidencia A.<sup>3</sup>

- a. Sintomas vasomotores: fogachos e/ou sudorese noturna.<sup>36</sup>
- b. Sintomas urogenitais: bexiga hiperativa, incontinência urinária, infecção recorrente do trato urinário e atrofia vaginal.<sup>37</sup>
- c. Osteoporose pós-menopausa.<sup>38</sup>

Os autores Lobo RA et al<sup>39</sup> e Schierbeck LL et al<sup>40</sup> reforçam o conceito de janela de oportunidade e os benefícios da TRH nos eventos cardiovasculares. Após 10 anos de seguimento, as mulheres jovens que foram tratadas na perimenopausa apresentaram uma redução significativa de eventos cardiovasculares e mortalidade sem aparente aumento de câncer, tromboembolismo venoso ou AVC, comparadas ao grupo controle. Acredita-se que a administração oral do estrógeno aumentaria os fatores pró-inflamatórios, tais como a matriz metaloprotease 9 a qual, agindo na placa aterosclerótica, acarretaria instabilidade e ruptura desta, gerando eventos tromboembólicos. Na mulher jovem, embora ocorra esse efeito, não encontra substrato aterosclerótico para agir. A continuação da TRH além dos 60 anos de idade, uma vez iniciada na perimenopausa, deve ser decidida como parte da análise geral da relação risco/benefício.<sup>39,40</sup>

O risco de acidente vascular cerebral aumenta exponencialmente com o avançar da idade. A TRH pode ser responsável por 1 caso adicional em 10.000 mulheres que iniciaram o tratamento antes dos 50 anos de idade, 2 casos para mulheres entre 55 e 60 anos e 7 casos para mulheres com idade superior a 65 anos.<sup>33</sup>

Uma grande variedade de TRH pode ser usada com diferenças significativas nos efeitos colaterais. Há evidências de que o risco de TEV entre utilizadores de TRH depende da via de administração de estógeno. Considerando que os estrogênios orais aumentam a geração de trombina e induzem a resistência a proteína C ativada, estrogênios transdérmicos tem um efeito mínimo sobre a hemostasia. O uso de estrógeno oral por mulheres obesas ou com mutações

trombogenicas aumenta ainda mais o risco de TEV, enquanto o estrogênio transdérmico não confere risco adicional para essas mulheres. Diferenças significativas no risco de TEV entre preparações de TRH também estão relacionados com o tipo de progestagênio concomitante. O risco de TEV é maior em mulheres que utilizam o acetato de medroxiprogesterona do que as que recebem outros progestágenos. Com base nos dados atuais sabe-se que a terapia transdérmica com estrogênio ou estrogênio associado a progestágeno é a forma mais segura para as mulheres de alto risco para tromboembolismo.<sup>41</sup>

Um exame simples e barato pode e deve ser solicitado pelo médico antes de se fazer a prescrição de TRH que é o volume plaquetário médio (VPM). Plaquetas grandes com altos valores de VPM são metabolicamente e enzimaticamente mais reativo do que plaquetas pequenas e produzem mais o fator protrombótico, tromboxano A<sub>2</sub>, aumentando a propensão para trombose. Um nível elevado de VPM é um fator novo e independente de risco para aterotrombose e doença cardiovascular, elevando conseqüentemente os níveis de infarto agudo do miocárdio, isquemia cerebral, e ataques isquêmicos transitórios.<sup>42</sup>

#### **Contraindicações da TRH**

- Câncer de mama ou lesão suspeita ainda sem diagnóstico;
- Hiperplasia ductal atípica na mama;
- Doença isquêmica cerebral/cardíaca recente;
- Doença tromboembólica recente;
- Hepatopatia grave ou recente;

- Hipertensão arterial grave, sem controle;
- Sangramento vaginal de causa não estabelecida.<sup>43</sup>

#### **CONCLUSÃO**

Os anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCO) são amplamente usados pelas mulheres em idade fértil em todo o mundo. Comparativamente a terapia de reposição hormonal (TRH) é temida e menos procurada.

Os fenômenos tromboembólicos são sabidamente vieses das terapias com hormônios sexuais femininos. Antigamente acreditava-se que as altas doses de hormônios, em especial do estrógeno era o principal responsável. Hoje se sabe que os progestágenos são corresponsáveis. Doses hormonais mais baixas são preferidas, buscando menores efeitos colaterais e menor risco tromboembólico. Todavia os anticoncepcionais hormonais combinados orais de terceira e quarta geração são mais trombogênicos que os de segunda geração.

A TRH tem um padrão complexo de riscos e benefícios, todavia o uso da TRH para a gestão dos sintomas da menopausa continua a ser adequado, sendo que a estratificação do risco vai ajudar a identificar as mulheres nas quais se espera que os benefícios superem os riscos.

É importante que antes de uma prescrição seja de ACHO ou TRH o médico faça uma vasta anamnese e levante os potenciais fatores de risco para tromboembolismo ou as possíveis contra indicações. Igualmente importante é a análise das reais indicações da terapia em questão e a desejo da mulher para o uso da medicação.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil - Ministério da Saúde. Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher - dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança [Internet]. 2011. [Acesso em: 2014 Dez 15]. Disponível em [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds\\_crianca\\_mulher.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf)
2. Giribela CRG. Avaliação da função endotelial venosa em mulheres saudáveis em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral [ Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina de São Paulo; 2011.
3. O'Brien SH. Contraception-related venous thromboembolism in adolescents. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(01):66-71.
4. Idota N, Kobayashi M, Miyamori D, Kakiuchi Y, Ikegaya H. Drospirenone detected in postmortem blood of a young woman with pulmonary thromboembolism: A case report and review of the literature. *Leg Med (Tokyo).* 2015;17(2):109-15.
5. Terapia de reposição hormonal (TRH) (Editorial). *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(2):93.
6. Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:216-27.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, 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.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 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.
9. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Women's health initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-12.
10. Freedman JE, Loscalzo J, Trombose arterial e venosa. In: Longo DL (Org). *Medicina Interna de Harrison.* 18ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2011. p.951-5.
11. Metze K. Distúrbios da coagulação. In: Brasileiro Filho G. *Bogliolo Patologia.* 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p.151-82.
12. Lobo RA, Romão F. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. *Angiol Cir Vasc.* 2011;7(4):208-14.
13. Godoy JM. Fatores de risco e eventos trombóticos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(3):122.
14. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 2005;162 (10):975-82.
15. Lobo RA. What the future holds for women after menopause: where we have been, where we are, and where we want to go. *Climacteric.* 2014;17(Suppl 2):12-7.
16. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contraceção hormonal e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):81-9.
17. Caiafa JS, Bastos M. Programa de profilaxia do tromboembolismo venoso do Hospital Naval Marcílio Dias: um modelo de educação continuada. *J Vasc Bras.* 2002;1(2):103-12.
18. Mattos JM. Pílulas anticoncepcionais. Projeto PIBID – UNICAMP. Campinas: UNICAMP; 2012. 7p.
19. Olive DL, Palter SF. Fisiologia reprodutiva. In: Berek JS. *Tratado de Ginecologia.* 14ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. 122-42.
20. Halbe HW, Bedone AJ, Cunha DC. Controle neuroendócrino do ciclo menstrual. In: Halbe HW. *Tratado de ginecologia.* 2ªed. São Paulo: Rocca; 1993. p.292-304.
21. Poli MEH. Anticoncepção – Manual de Ginecologia [Internet]. [Acesso em: 2015 Jun 22] Disponível em [http://www.sbrh.org.br/sbrh\\_novo/guidelines/guideline\\_pdf/guideline\\_contracepcao.pdf](http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/guidelines/guideline_pdf/guideline_contracepcao.pdf).
22. Lidegaard O, Nielsen LH, Skolvlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ.* 2012; 344:2990-8.
23. Vieira CS, Oliveira LCO, Sá MFS. Hormônios femininos e homeostasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(10):538-47.
24. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skolvlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med.* 2012; 366:2257-66.

25. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, Van Oerle R, Van der Ploeg PM, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Bras J Haematol.* 1997;97:233-8.
26. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921.
27. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2011; 340:d2139.
28. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ.* 2011;340:d2151.
29. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet.* 1995;346:1582-8.
30. Bouzas I, Takey M, Eisenstein E. Orientação contraceptiva na adolescência: critérios de elegibilidade. *Adolesc Saúde.* 2013;10(3):23-30.
31. Schultze C, Carvalho RML, Carvalho DS. Cefaleia e terapia de reposição hormonal. *Rev Neurociências.* 2001;9(1):9-15.
32. Bhupathiraju SN, Manson JE. Menopausal hormone therapy and chronic disease risk in the women's health initiative: is timing everything? *Endocr Pract.* 2014;20(11):1201-13.
33. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. *Obstet Gynecol.* 2012;120:595-603.
34. Pardini D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(2):172-81.
35. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:61-6.
36. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18(4):CD002978.
37. Position Statement. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013;20(9):888-902.
38. Position Statement. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012; 19(3):257-71.
39. Lobo RA. Where are we 10 years after the women's health initiative? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1771-80.
40. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ.* 2012;345:e6409.
41. Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res.* 2014;43:21-32.
42. Kaygusuz I, Simavli SA, Eser A, Gumus II. Effects of oral hormone replacement therapy on mean platelet volume in postmenopausal women. *Turk J Med Sci.* 2014;44(6):980-4.
43. Costa RR, Primo WQSP. Climatério: Atenção Primária e Terapia Hormonal. *AMB e CFM [Internet]* 2008. [Acesso em: 2015 Jan 12]. Disponível em [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/034.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/034.pdf).

**Correspondência:** Tiago Ferreira Campos Borges. Av. Renó Júnior, 368 - São Vicente, Itajubá/MG, Brasil. CEP: 37502-138 E-mail: borges.tfc@gmail.com