



Eventos tromboembólicos e terapia de reposição hormonal uma revisão da literatura

André Matheus Carvalho Silva Leite, Lorranny Garcia de Paula, Vitória Pontes Páschoa, Laís Corrêa Marques, Amanda Calazans Franco, Daniel Soethe, Letícia Camila Joris, José Roberto Gomes Francilino Filho, Carlos Vinícius Pereira de Souza, Maria Paula Santos Fontelles de Lima, Marthone Glauberg Leandro de Freitas Rodrigues, Taylanda Tsyla Araujo da Silva Santos, Mateus dos Santos Ribeiro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Este artigo revisa os eventos tromboembólicos associados à terapia hormonal (TH) em mulheres na pós-menopausa e à terapia de reposição de testosterona (TRT) em homens com hipogonadismo. A metodologia consistiu em uma revisão integrativa com busca na base de dados PubMed, utilizando descritores específicos, e selecionando 13 artigos relevantes. Evidências indicam que a TH oral aumenta significativamente o risco de tromboembolismo venoso (TEV) e acidente vascular cerebral (AVC), enquanto a TH transdérmica apresenta menor risco. Para a TRT, não há evidências robustas de aumento de eventos trombóticos, mas o risco de trombose venosa profunda (TVP) permanece incerto.

Palavras-chave: Trombose; Embolia; Terapia de Reposição Hormonal; Eventos Tromboembólicos

Thromboembolic events and hormone replacement therapy a review of the literature

ABSTRACT

This article reviews thromboembolic events associated with hormone therapy (HT) in postmenopausal women and testosterone replacement therapy (TRT) in men with hypogonadism. The methodology consisted of an integrative review with a search in the PubMed database, using specific descriptors, and selecting 13 relevant articles. Evidence indicates that oral HT significantly increases the risk of venous thromboembolism (VTE) and cerebrovascular accident (CVA), while transdermal HT presents a lower risk. For TRT, there is no robust evidence of an increase in thrombotic events, but the risk of deep vein thrombosis (DVT) remains uncertain.

Keywords: Thrombosis; Embolism; Hormone Replacement Therapy; Thromboembolic Events

Instituição afiliada – ¹Pontifícia Universidade Católica de Goiás; ²Universidade de Nova Iguaçu; ³Centro Universitário de Pato Branco; ⁴Centro Universitário de Mineiros; ⁵Centro Universitário de Pato Branco; ⁶Centro Universitário de Pato Branco; ⁷Centro Universitário de Pato Branco; ⁸Universidade Federal do Ceará; ⁹Universidade Federal do Ceará; ¹⁰Centro Universitário Metropolitano da Amazônia; ¹¹Universidade de Aquino Bolívia; ¹²Universidad Técnica Privada Cosmos; ¹³Universidad Técnica Privada Cosmos.

Dados da publicação: Artigo recebido em 13 de Julho e publicado em 03 de Setembro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p625-631>

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A menopausa, caracterizada pela cessação permanente da função ovariana, é um marco inevitável na vida de todas as mulheres, ocorrendo em uma idade média de 52 anos (Cho et al., 2023). Estima-se que mais de 63 milhões de mulheres nos Estados Unidos tenham 50 anos ou mais, com aproximadamente 6.000 entrando na menopausa diariamente (United States Census Bureau, 2020). Durante a transição para a menopausa, os sintomas vasomotores (VMS), como ondas de calor e suores noturnos, tornam-se especialmente prevalentes, afetando cerca de 75% das mulheres e impactando significativamente sua qualidade de vida (Cho et al., 2023; Goldštajn et al., 2022). Esses sintomas, juntamente com as preocupações relacionadas à saúde a longo prazo devido à deficiência de estrogênio, têm motivado a utilização da terapia hormonal (TH) como uma estratégia de manejo. Contudo, após a publicação de estudos como o Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) e os ensaios da Women's Health Initiative (WHI), que indicaram riscos cardiovasculares associados à TH, o uso dessa terapia diminuiu drasticamente (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, 1998; Women's Health Initiative, 2002; Goldštajn et al., 2022).

Nos últimos 20 anos, avanços significativos na compreensão dos riscos e benefícios da TH, especialmente em relação ao momento de início e às vias de administração, têm modificado as recomendações médicas. Atualmente, sociedades médicas como o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) e a Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS) recomendam a TH para o tratamento dos sintomas da menopausa em pacientes selecionadas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2023; North American Menopause Society, 2023). Apesar dessas recomendações, a confusão e a falta de educação entre os médicos sobre os pacientes apropriados para a TH continuam a ser um desafio significativo (Cho et al., 2023).

A controvérsia em torno da terapia de reposição hormonal não se limita às mulheres. No contexto masculino, a terapia de reposição de testosterona (TRT) é uma intervenção comum para o hipogonadismo, um distúrbio caracterizado por níveis baixos de testosterona e sintomas associados. A segurança da TRT foi questionada após alertas da FDA em 2014 sobre o risco de eventos cardiovasculares (Food and Drug Administration,

2014), levando a uma queda nas prescrições (Cannarella et al., 2023). Desde então, estudos e meta-análises têm explorado a relação entre TRT e eventos tromboembólicos venosos (TEV), com resultados variados. Enquanto alguns estudos indicam um risco potencialmente aumentado de TEV associado à TRT, especialmente em indivíduos com predisposição à trombofilia, outros não encontram evidências conclusivas de tal associação (Cannarella et al., 2023).

Nesse contexto, o objetivo deste artigo de revisão é analisar os eventos tromboembólicos associados à terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa e à terapia de reposição de testosterona em homens com hipogonadismo. A revisão abordará os riscos e benefícios dessas terapias, com foco nos fatores que influenciam a segurança e eficácia de cada intervenção, incluindo a via de administração e o perfil dos pacientes.

METODOLOGIA

Este estudo realiza uma revisão integrativa com o objetivo de explorar a eficácia da combinação de bupropiona e naltrexona no tratamento da compulsão alimentar, além de contribuir para o enriquecimento do conhecimento científico nessa área.

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): thromboembolic; events; hormone; replacement. Foram incluídos apenas os artigos publicados entre 2023 e 2024, disponíveis em português e inglês, com acesso livre ao texto completo. Após a triagem inicial, 13 artigos foram selecionados, cujos títulos, resumos e resultados foram analisados detalhadamente. Dos artigos inicialmente identificados, 5 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, que exigia informações que relacionavam eventos tromboembólicos e reposição hormonal, podendo ser tanto para associação positiva quanto negativa, além disso foram excluídos trabalhos que o enfoque era a terapia hormonal para afirmação de gênero pois foge do enfoque deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Evidências mostram que a terapia hormonal (TH) oral está associada a um aumento significativo no risco de tromboembolismo venoso (TEV). Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados revelou que, na prevenção primária, o risco relativo (RR) de TEV foi de 1,92 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,24 a 2,99) entre 33.477 participantes, enquanto na prevenção secundária o RR foi de 2,02 (IC de 95%: 1,13 a 3,62) entre 4.399

participantes. O risco de embolia pulmonar também aumentou na prevenção primária (RR 1,89, IC de 95%: 1,17 a 3,04) e houve uma tendência de aumento na prevenção secundária (RR 2,48, IC de 95%: 0,92 a 6,70) (CHO *et al.*, 2023).

Devido a essa correlação, é recomendado que indivíduos com histórico de TEV, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar, evitem o uso de TH oral sistêmica. Mesmo sem histórico de TEV, uma trombofilia subjacente deve ser considerada uma contraindicação relativa ao uso dessa terapia. Mulheres com histórico pessoal ou familiar de TEV ou embolia pulmonar, especialmente em casos idiopáticos, devem ser avaliadas para trombofilias subjacentes. No entanto, a TH transdérmica em doses baixas, que não está associada ao risco trombótico em estudos observacionais, pode ser considerada para mulheres com sintomas vasomotores significativos e histórico de TEV, desde que anticoaguladas adequadamente (CHO *et al.*, 2023).

Em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e fatores de risco elevados, como anticorpos anticardiolipina ou anticoagulante lúpico, a TH oral deve ser evitada. No entanto, em pacientes com LES de atividade leve a moderada e sem fatores de risco adicionais para TEV, a TH pode ser uma opção viável. Em relação ao acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, a TH é geralmente contraindicada em pacientes com histórico de AVC. Os ensaios da Iniciativa de Saúde da Mulher (WHI) mostraram um aumento no risco de AVC isquêmico em grupos que receberam estrogênio e progesterona ou apenas estrogênio, independentemente do risco basal do paciente. Uma meta-análise de ensaios de prevenção primária revelou um aumento significativo no risco de AVC (RR 1,32, IC de 95%: 1,12 a 1,56) comparado ao placebo (CHO *et al.*, 2023).

Evidências consistentes indicam que a terapia de reposição hormonal (TRH) transdérmica é mais segura do que a TRH oral em relação ao risco de tromboembolismo venoso (TEV). A principal explicação para a ausência de aumento nos fatores pró-coagulantes com produtos transdérmicos é a evitação da primeira passagem hepática. Três meta-análises corroboram esses achados. Uma meta-análise de 2008 relatou um odds ratio (OR) de 2,5 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,9–3,4) para a TRH oral e de 1,2 (IC de 95%: 0,9–1,7) para a TRH transdérmica, ambos em comparação com mulheres que nunca usaram TRH. Além disso, Mohammed *et al.* mostraram um risco relativo maior de TEV no grupo que usou estrogênio oral em comparação com o grupo que utilizou estrogênio transdérmico, corroborando os resultados da meta-análise de

Rovinski et al. Notavelmente, em mulheres com mutações protrombóticas, a TRH oral aumenta em 25 vezes o risco de TEV em comparação com não usuárias, enquanto o estrogênio transdérmico aumenta esse risco em apenas quatro vezes. Com base nesses estudos, a via transdérmica de administração de estrogênios parece ser a escolha preferida para minimizar o risco de TEV (Goldštajn et al., 2022).

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliou a terapia de reposição de testosterona (TRT) em homens com níveis de testosterona total abaixo de 12 nmol/L, revelando que a TRT não aumenta o risco de eventos arteriais ou venosos, como trombose arterial, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda (TVP). Embora a TRT não tenha mostrado aumentar o risco de mortalidade, estudos observacionais indicam uma possível redução no risco de eventos trombóticos e mortalidade. No entanto, o risco de TVP permanece incerto devido à falta de evidências robustas. A análise de sensibilidade revelou que o estudo de Shores et al. teve um impacto significativo, possivelmente devido ao método de comparação entre usuários atuais e ex-usuários de testosterona, o que distorceu os resultados gerais (CANARRELLA et al., 2024).

Um estudo de revisão, incluindo 13 estudos com 38.370 participantes, não encontrou diferença significativa no risco de eventos cardiovasculares entre mulheres na pós-menopausa que receberam terapia de reposição hormonal (MHT) e aquelas que receberam placebo ou nenhum tratamento (669 vs. 670; RR = 0,97, IC 95%: 0,82 a 1,14). Embora a análise de eventos cardiovasculares tenha confirmado a conclusão negativa da meta-análise, o tamanho da amostra não atingiu o nível de significância para confirmar totalmente essa conclusão (RIS = 539.124) (GU et al., 2024). Em contraste, MHT foi significativamente associada a um aumento no risco de acidente vascular cerebral (AVC) comparado ao placebo (476 vs. 381; RR = 1,23, IC 95%: 1,08 a 1,41), e o tempo de início do AVC também mostrou um risco aumentado (HR = 1,31, IC 95%: 1,08 a 1,59). A análise de sensibilidade confirmou a robustez desses resultados com base no tamanho amostral (RIS = 5.180) (GU et al., 2024). Além disso, a MHT foi associada a um risco aumentado de tromboembolia venosa (345 vs. 184; RR = 1,86, IC 95%: 1,39 a 2,50), com resultados de sensibilidade confirmando a conclusão positiva da meta-análise (RIS = 2.980) (GU et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das evidências reforça a necessidade de uma abordagem cuidadosa na escolha da terapia hormonal (TH). A TH oral está associada a um aumento significativo no risco de tromboembolismo venoso (TEV) e acidente vascular cerebral (AVC), especialmente em mulheres com histórico desses eventos. A meta-análise revelou riscos elevados de TEV e AVC em usuárias de TH oral, indicando uma relação direta com eventos tromboembólicos.

Em contraste, a terapia hormonal transdérmica demonstra um perfil de risco mais favorável, com menor impacto na coagulação e redução do risco de TEV. Isso se deve à ausência do efeito de primeira passagem hepática, que reduz a ativação de fatores pró-coagulantes. A terapia transdérmica é recomendada para mulheres com histórico de TEV ou condições predisponentes, podendo ser uma opção segura para aquelas com sintomas vasomotores, desde que acompanhada por anticoagulação adequada.

Para a terapia de reposição de testosterona (TRT), não há evidências suficientes para associá-la ao aumento de eventos trombóticos ou arteriais, embora o risco de trombose venosa profunda (TVP) ainda seja incerto. Portanto, a escolha da terapia hormonal deve considerar os riscos individuais, com preferência pela via transdérmica quando apropriado.

REFERÊNCIAS

1. CHO, L. et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? **Circulation**, v. 147, n. 7, p. 597–610, 14 fev. 2023.
2. GOLDŠTAJN, M. Š. et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 307, n. 6, 17 jun. 2022.
3. CANNARELLA, R. et al. Testosterone replacement therapy and vascular thromboembolic events: a systematic review and meta-analysis. **Asian Journal of Andrology**, 27 out. 2023.
4. DIX, C. et al. Venous Thromboembolism and Estrogen-Containing Gender-Affirming Hormone Therapy. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 124, n. 05, p. 387–398, 10 out. 2023.



5. GU, Y. et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. **BMC Women's Health**, v. 24, n. 1, 23 jan. 2024.
6. TIENFORTI, D.; PASTORI, D.; ARCANGELO BARBONETTI. Effects of gender affirming hormone therapy with testosterone on coagulation and hematological parameters in transgender people assigned female at birth: A systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 236, p. 170–178, 1 abr. 2024.
7. PANAY, N. et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. **Maturitas**, v. 172, p. 23–31, 1 jun. 2023.