

Artigo Original

## Associação entre Hormonioterapia e Trombose Venosa Profunda Sintomática Diagnosticada pela Ecografia Vascular

*Association between Hormone Therapy and Symptomatic Deep Vein Thrombosis Diagnosed by Ultrasound Vascular*

Marcio Vinícius Lins Barros<sup>1</sup>, Daniel Rocha Rabelo<sup>2</sup>, Maria do Carmo Pereira Nunes<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A hormonioterapia é usada por milhões de pessoas no mundo, tanto para contracepção como para terapia de reposição hormonal, sendo usualmente prescrita para mulheres saudáveis. Estudos retro e prospectivos têm demonstrado uma associação entre o uso dessa terapia e risco de tromboembolismo venoso. Entretanto, há carência de estudos sobre a associação entre hormonioterapia e trombose venosa profunda. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o uso da hormonioterapia e o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) pela ecografia vascular, em mulheres sintomáticas. **Métodos:** Entre janeiro e outubro de 2010, 125 pacientes do sexo feminino foram avaliadas com ecografia vascular para o diagnóstico de TVP, sendo aplicado um questionário clínico, antes da realização do exame, incluindo o uso atual de hormonioterapia. Os dados clínicos e laboratoriais gerados foram avaliados pelos testes estatísticos apropriados. **Resultados:** A idade média das pacientes foi de  $57,4 \pm 20,8$  anos, com TVP diagnosticada em 18,3% das pacientes, sendo de localização proximal em 37,5% das pacientes e distal em 62,5%. Das pacientes avaliadas, 16,8% estavam em uso de hormonioterapia, sendo diagnosticado TVP em 42,9% delas e em 17,6% das pacientes sem uso de hormonioterapia ( $p= 0,018$ ). À análise multivariada, o uso de hormonioterapia ( $p= 0,001$ ), TVP prévia (0,005) e cirurgia prévia e/ou imobilização ( $p= 0,001$ ) demonstraram significância estatística para a ocorrência de TVP sintomática. **Conclusão:** O uso de hormonioterapia foi associado com o diagnóstico de TVP em mulheres sintomáticas, comparativamente às pacientes sem uso desta medicação.

**Descritores:** Trombose Venosa/ultrassonografia, Terapia de Reposição Hormonal

### SUMMARY

**Introduction:** Hormone therapy is used by millions of people around the world both for contraception or hormone replacement therapy, is usually prescribed for healthy women. Retro and prospective studies have demonstrated an association between the use of this therapy and risk of venous thromboembolism. However, in our midst, there are few studies on the association between hormone therapy and deep vein thrombosis. **Objectives:** To evaluate the association between use of hormone therapy and diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) by vascular ultrasound in symptomatic women. **Methods:** Between January and October 2010, 125 female patients were evaluated with duplex scanning for the diagnosis of DVT, being carried out a questionnaire before the clinical examination, including the current use of hormone therapy. The clinical and laboratory data generated were evaluated by appropriate statistical tests. **Results:** The mean age of patients was  $57.4 \pm 20.8$  years, with DVT diagnosed in 18.3% of patients. Proximal location was seen in 37.5% of patients and distal in 62.5%. Of the patients evaluated 16.8% were using hormone therapy, DVT was diagnosed in 42.9% of women and in 17.6% of patients without hormone therapy ( $p = 0.018$ ). In multivariate analysis, the use of hormone therapy ( $p = 0.001$ ), previous DVT (0.005) and previous surgery and / or immobilization ( $p = 0.001$ ) demonstrated statistical significance for the occurrence of symptomatic DVT. **Conclusion:** The use of hormone therapy was associated with the diagnosis of DVT in symptomatic patients compared to patients without using this medication.

**Descriptors:** Venous Thrombosis/ultrasonography; Hormone Replacement Therapy

**Instituição**  
Hospital Mater Dei. Belo Horizonte-MG

**Correspondência**  
Dr. Márcio Vinícius Lins Barros  
Avenida do Contorno 6760 – Santo Antônio  
30110-110 Belo Horizonte – MG  
marciolbarros@uol.com.br

Recebido em: 19/06/2011 - Aceito em: 19/08/2011

1- Médico Coordenador do Serviço de Ecocardiografia e Ecografia Vascular do Hospital Mater Dei. Belo Horizonte-MG

2- Médicos do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Mater Dei. Belo Horizonte-MG

## Introdução

Desde a década de 1960, sabe-se que a hormonioterapia está relacionada a um aumento na incidência de episódios tromboembólicos<sup>1</sup>. Além da contracepção, a terapia de reposição hormonal (TRH) 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<sup>2</sup>. Estudos retro e prospectivos têm demonstrado uma associação entre o uso dessa terapia e risco de tromboembolismo venoso<sup>3-5</sup>. Entretanto, há carência de estudos sobre a associação entre hormonioterapia e trombose venosa profunda, utilizando a ecografia vascular, método de escolha no diagnóstico atual da TVP.

O objetivo deste estudo foi avaliar associação entre o uso da hormonioterapia e o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) pela ecografia vascular, em mulheres sintomáticas.

## Material e métodos

Entre janeiro e outubro de 2010, 195 pacientes foram encaminhados ao laboratório de ecografia vascular, com suspeita de trombose venosa profunda. Destes, 125 eram do sexo feminino e constituíram a população deste estudo. Após consentimento informado, todas as pacientes responderam a um questionário clínico, incluindo o uso atual de hormonioterapia.

Para a realização do exame, as pacientes colocaram-se em decúbito dorsal, com a perna sintomática externamente rodada e ligeiramente flexionada no joelho. Os segmentos venosos foram examinados, a partir de o nível do ligamento inguinal até o maléolo medial, sendo examinadas as veias femoral comuns, femoral, poplítea, tibial posterior, fibular, bem como as veias do plexo gastrocnêmio e solear. A compressibilidade dessas veias foram avaliadas em intervalos de 1 a 2cm, no plano transversal. O diagnóstico de TVP foi realizado conforme descrição prévia<sup>6</sup>.

Os dados clínicos e laboratoriais gerados foram avaliados pelos testes estatísticos apropriados. As va-

riáveis associadas ao diagnóstico de TVP foram identificadas por meio da análise uni e multivariada, utilizando o modelo de regressão logística. Empregou-se o *software* SPSS®, versão 17, para todas as análises.

## Resultados

A idade média das pacientes foi de  $57,4 \pm 20,8$  anos, sendo que o diagnóstico de TVP foi positivo em 18,3%. TVP fêmoro-poplítea (proximal) foi identificada em 37,5% das pacientes e TVP infra-poplítea (distal) em 62,5%. Das pacientes avaliadas, 15,1% estavam em uso de hormonioterapia, sendo que TVP foi diagnosticada em 42,9% delas, comparativamente ao diagnóstico em 13,9% das pacientes sem uso desse medicamento ( $p=0,018$ ). Dos fatores de risco avaliados (Tabela 1), cirurgia prévia ou acamado por período superior a 3 dias, edema unilateral, TVP prévia, imobilização, parestesia e/ou paralisia do membro e hormonioterapia foram as variáveis associadas com o diagnóstico de TVP à ecografia vascular.

Após análise multivariada, apenas a ocorrência de cirurgia prévia, TVP prévia e hormonioterapia mantiveram-se no modelo (Tabela 2 *revert*), demonstrando que o uso de hormonioterapia representou um risco superior dentre as variáveis para a ocorrência de TVP neste estudo.

**Tabela 1:** Associação entre fatores de risco e trombose venosa profunda

Variáveis*	TVP presente	TVP ausente	p
Idade (anos)	60,2 ± 17,9	55,7 ± 20,1	0,246
Acamado ou cirurgia prévia	12 (35)	17 (15)	0,012
Paralisia; parestesia; imobilização de membro inferior	10 (36)	9 (9,0)	0,002
Edema unilateral	25 (74)	63 (56)	0,047
TVP prévia	10 (29)	15 (13)	0,030
Hormonioterapia	9 (33)	12 (11)	0,025

\* Dados dispostos como média ± DP (idade) e número e percentagem (demais variáveis)

**Tabela 2:** Análise multivariada entre fatores de risco associados à presença de trombose venosa profunda

Variável	Beta	Wald	Exp (B)	p
Hormonioterapia	3,090	11,197	21,971	0,001
Acamado e/ou cirurgia	2,770	10,145	15,959	0,001
TVP prévia	2,374	7,720	10,735	0,005

## Discussão

O primeiro relato da associação entre hormonioterapia e trombose venosa foi descrito em 1961, quando uma enfermeira apresentou quadro de embolia pulmonar, após uso de contraceptivo oral<sup>1</sup>.

Os efeitos dos hormônios sexuais femininos sobre o sistema cardiovascular têm sido tema de bastante interesse científico, porque os vasos sanguíneos são alvo dos efeitos desses hormônios, uma vez que existem receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas constituintes dos vasos sanguíneos<sup>7</sup>.

A interação entre estrógeno e receptores estrogênicos presentes nas células endoteliais é responsável por diversas ações reguladoras nos componentes da parede vascular. Especial interesse existe em torno dos efeitos dessa interação com ações sobre o metabolismo lipídico, o tônus vasomotor, a resposta da célula muscular lisa à lesão e a redução de moléculas de adesão celular sobre a resposta inflamatória, sobre fatores da coagulação e inibidores da coagulação<sup>8-11</sup>. O exato mecanismo pelo qual os estrógenos atuam, promovendo ativação da coagulação, ainda não está totalmente elucidado.

Ações sobre fatores da coagulação, inibidores da coagulação e fibrinólise foram observadas. Os estrógenos ocasionam aumento da trombina e da fibrina, redução do fibrinogênio, redução de inibidores da coagulação (como antitrombina, proteína C e inibidor do fator tecidual) e também ações sobre a fibrinólise, como a redução do inibidor do ativador do plasminogênio<sup>12-14</sup>.

Diversos estudos clínicos, realizados nas últimas décadas, têm demonstrado a associação entre tromboembolismo e hormonioterapia. O estudo clínico *Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study* (HERS) demonstrou que a TRH aumentou o risco relativo de tromboembolismo de duas a três vezes<sup>15</sup>. O estudo *Estrogen in Venous Thromboembolism Trial*, 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), sendo encerrado prematuramente<sup>16</sup>. O *Women's Health Initiative Hormone Program* (2002), compreendendo 16.608 mulheres pós-menopausa,

randomizadas em grupo de tratamento com estrógeno e progestágeno ou grupo placebo, confirmou também o aumento de incidência de eventos tromboembólicos, com risco relativo de 2,11 (IC 95%: 1,26 a 3,55)<sup>17</sup>.

O estudo MEGA (2009) abrangeu 1.524 pacientes e 1.760 controles, sendo que o uso de hormonioterapia foi associado a um risco de 5 vezes (odds ratio 5.0, 95% CI 4.2 to 5.8)<sup>18</sup>.

Em nossa casuística, pacientes em uso de hormonioterapia apresentaram risco de desenvolver TVP superior a 3 vezes, comparativamente a pacientes sem uso desse medicamento, representando importante fator de risco dentre as variáveis estudadas. Dentre as limitações deste estudo podemos citar o tamanho da amostra e a falta de discriminação entre o tipo e a dosagem de hormonioterapia utilizada.

## Conclusão

O uso de hormonioterapia foi associado ao diagnóstico de TVP, em mulheres sintomáticas, comparativamente às pacientes sem uso dessa medicação. Muitos dos aspectos relacionados à hormonioterapia permanecem ainda para ser esclarecidos: seu mecanismo de ação na coagulação, as diferenças nos efeitos, doses e vias de administração, grupos de maior risco, bem como a relação risco-benefício em algumas doenças e na mortalidade.

Devido a isso, esta terapia deve ser avaliada criteriosamente, discutindo-se os riscos e benefícios em cada caso específico, assim como outros métodos eficazes para a contracepção e prevenção de doenças crônicas<sup>2</sup>.

## Referências

1. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet*. 1961; 2:1146-7.
2. Santos MERC. Terapia de reposição hormonal e trombose. *J Vasc Br*. 2003;2(1):17-22.
3. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*. 1996;348(9033):983-7.
4. Daly E, Vessey MP, Painter R, Hawkins MM. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormo-

- ne replacement therapy. *Lancet* 1996;**348**(9033):1027.
5. Varas Lourenzo C, Garcia Rodrigues 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**(4):387-90.
  6. Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radio-logy*. 1999;**211**(1):9-24.
  7. Brito MB, Nobre N, Vieira CS. Contraceção hormonal e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2011;**96**(4): e81-e89.
  8. Cid MC, Schnaper HW, Kleinnan HK. Estrogens and the vascular endothelium. *Ann NY Acad Sci*. 2002; **966**:143-57.
  9. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974 -2000. *Fertil Steril*. 2001;**75**(5):898-915.
  10. Teede HJ. Hormone replacement therapy and the prevention of cardiovascular disease. *Hum Reprod Update* 2002;**8**(3):201-15.
  11. 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**(3):291-3.
  12. 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.
  13. Rosendaal FR, Helmerhost FM, Vanderbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;**22**(2):201-10.
  14. 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, doubleblind, clinical trial. *Thromb Haemost*. 2001;**85**(5):775-81.
  15. 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**(7):605-13.
  16. 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**(6):961-7.
  17. Writing Group for The Women’s Health Initiative Investigators, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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**(3):321-33.
  18. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, Doggen CJ, 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