

***Efeitos da Terapia Estrogênica Transdérmica  
Isolada ou Associada à Progesterona  
Micronizada nos Fatores de Coagulação em  
Mulheres Menopausadas Com e Sem Sobrepeso***

**artigo original**

**RESUMO**

Analizamos efeitos da reposição hormonal sobre coagulação em 45 mulheres menopausadas, divididas em Grupo 1 (N= 22, histerectomizadas) e Grupo 2 (N= 23, menopausa espontânea), com idade média de 51,6 anos e IMC médio de 27,1 kg/m<sup>2</sup>, sem diferenças significativas no basal. No grupo 1 usamos 17-beta estradiol, 50 mcg/dia, transdérmico contínuo. No grupo 2 foi associada progesterona micronizada 200 mg/dia cíclica por 12 dias. Avaliou-se mensalmente por 3 meses a média de 2 amostras de TAP, PTT, fibrinogênio e plaquetas. No grupo total houve encurtamento do PTT a partir da 2ª avaliação (p= 0,006). Fibrinogênio no grupo 2 sofreu menor queda no grupo 1 a partir da 2ª avaliação (p= 0,0005). As pacientes com IMC > 25 apresentaram maior encurtamento do TAP (p= 0,040) e menor queda do fibrinogênio (p= 0,033) do que as de IMC ≤ 25. Efeitos pró-trombóticos predominaram, especialmente nas mulheres com sobrepeso e que usaram progesterona. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/3:505-514)**

**Descritores:** Menopausa; TH; Estrogênio; Coagulação; Progesterona

**ABSTRACT**

**Effects of Transdermic Estrogen Therapy, Isolated or in Association with Micronized Progesterone, on Clotting Factors in Overweight or Normal Postmenopausal Women.**

To evaluate HRT action over hemostasis we treated 45 postmenopausal women, divided in: Group 1 (N= 22, hysterectomized) and Group 2 (N= 23, with uterus), at the average age of 51.6 years and average BMI of 27.1 kg/m<sup>2</sup>, with no significant difference in the base-line, with 17β-oestradiol, 50 mcg/day, transdermic and continuous (group 1) associated to micronized progesterone 200 mg 12 days per month (group 2). The average of 2 samples of TAP, PTT, fibrinogen and platelet number was measured monthly during 3 months. For the total sample, there was a PTT shortening along treatment, from the second evaluation on (p= 0.006). Fibrinogen in Group 2 was significantly higher than in Group 1, from the second evaluation on (p= 0.0005). Patients with BMI > 25 presented a greater TAP shortening (p= 0.040) and a smaller fibrinogen drop (p= 0.033) than patients with BMI < 25. Prothrombotic effects predominated, especially in overweight women and in those who used progesterone. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/3:505-514)**

**Keywords:** Menopause; HT; Estrogen; Progesterone

*Marilea de Farias  
Lusanere Cruz  
Ruth Clapauch  
Claudio Siqueira*

*Divisão de Endocrinologia  
Feminina, Setor de Endocrinologia  
e Setor de Hematologia, Serviço de  
Clínica Médica, Hospital da  
Lagoa, Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 12/05/04  
Revisado em 02/05/05  
Aceito em 08/03/06*

**H**IPERCOAGULABILIDADE FOI um dos elementos predisponentes para trombose venosa na tríade descrita por Virchow (1). Mais recentemente, a trombose arterial vem sendo reconhecida como parte da fisiopatologia da doença cardiovascular (DCV), representada por infarto agudo de miocárdio e acidente vascular encefálico, e maior causa de mortalidade feminina após a menopausa (2).

Quando a DCV se encontra em estágio avançado pode ocorrer oclusão progressiva da luz vascular por uma placa aterosclerótica estável, enquanto uma placa instável pode sofrer ruptura, ocorrendo então o início inadequado ou propagação da resposta hemostática, com participação dos fatores de coagulação e fibrinólise, vasoconstricção local e sistêmica, ativação de plaquetas e formação de trombos locais, levando a oclusão e isquemia súbitas, ou embolização, lesando tecidos distantes.

Vários fatores, como o envelhecimento em si e o tabagismo, aumentam o potencial de trombose. O índice de massa corporal (IMC) e a relação cintura-quadril foram diretamente associados a aumento de fatores pró-trombóticos e diminuição de fibrinólise, ligando obesidade e resistência insulínica ao aumento de risco de trombose (3).

Dados de literatura sugerem de maneira consistente que o risco de trombose venosa e eventos CV é maior no primeiro ano de terapia hormonal da menopausa (THM) (4-8). O risco relativo de trombose venosa após THM situa-se entre 2,0 e 3,0 (9), e mulheres com fatores predisponentes como obesidade, sedentarismo, fumo, hipertensão e neoplasias podem ter seu risco ainda mais potencializado. Todavia, existem evidências de que os efeitos dos estrogênios sobre os mecanismos de coagulação e fibrinólise dependem da via de administração (10-12). A reposição estrogênica oral influencia vários aspectos do metabolismo pela sua primeira passagem pelo fígado, inclusive a síntese de proteínas que integram os mecanismos de coagulação. Já com o estrogênio transdérmico, esta primeira passagem não ocorre, mas informações ainda são limitadas sobre o seu efeito na hemostasia. A influência dos progestágenos na coagulação pode depender do seu tipo e dose, uma vez que esteróides sintéticos com efeito glicocorticóide ou androgênico associado, mesmo que pequeno, podem interferir direta ou indiretamente na coagulação, através de aumento da resistência insulínica (13). Em tese, o uso de estrogênio por via não oral, associado se necessário a um progestágeno com ação progestogênica pura, representaria o esquema de terapia hormonal com menores efeitos adversos sobre a coagulação.

A coagulação como um todo é facilmente avaliada por alguns testes laboratoriais simples. O tempo de protrombina (TAP) reflete a via extrínseca, enquanto o tempo de tromboplastina parcial (PTT) avalia a via intrínseca. Vários trabalhos têm relatado diferentes variações pós THM para os fatores de coagulação quando são analisados de forma individual, porém TAP e PTT podem inferir de forma direta um maior ou menor nível de fatores da coagulação pela simples comparação dos tempos realizados. Existe uma correlação estreita entre fenômenos tromboembólicos e níveis altos de fibrinogênio (1): quanto maiores os valores de fibrinogênio, maior o potencial trombótico. Numa tentativa de simplificar o raciocínio e estabelecer uma conduta pautada em exames que sirvam ao especialista e ao clínico, escolhemos estudar TAP, PTT e fibrinogênio e contagem de plaquetas como representativos da coagulação pela simplicidade, praticidade e abrangência, já que, em muitos locais, não se consegue dosar fatores da coagulação específicos. As plaquetas têm um papel-chave na aterosclerose, trombose e síndrome coronariana aguda (13). A exposição da superfície endotelial alterada encontrada em áreas vasculares ocupadas pela placa aterosclerótica é seguida de adesão e deposição plaquetária, formando os chamados trombos brancos (14).

Nossos objetivos neste estudo foram: 1) avaliar as alterações nos fatores de coagulação resultantes de THM com estrogênio transdérmico combinado ou não a progesterona natural micronizada oral cíclica através de medidas de TAP, PTT, fibrinogênio e contagem de plaquetas, e 2) verificar se mulheres com fatores de risco para trombose, como tabagismo e sobrepeso, apresentam as mesmas alterações nos fatores de coagulação pós THM comparadas a mulheres sem esses fatores.

## PACIENTES E MÉTODOS

### Seleção

Quarenta e cinco mulheres, sem limite de idade, em menopausa espontânea (N= 23) ou submetidas a histerectomia com ou sem ooforectomia (N= 22), que nunca usaram terapia de reposição hormonal, a partir de pacientes que procuraram o ambulatório para tratamento. Menopausa foi definida como ausência de ciclos menstruais por um período mínimo de 12 meses. Após entrevista explicando os objetivos do projeto e assinatura de consentimento informado de acordo com a Declaração Helsinki, as pacientes foram divididas em 2 grupos de forma aberta e não randomizada.

O grupo 1 era composto por pacientes hysterectomizadas, com ou sem ooforectomia, a serem tratadas com estrogênio apenas, e o grupo 2 compreendia pacientes em menopausa natural, a serem tratadas com estrogênio e progesterona. O hipoestrogenismo clínico basal era caracterizado por fogachos e secura vaginal, quantificados pela própria paciente em escala de 0 (ausente) a 10 (muito intenso), conforme já descrito anteriormente (15). Para confirmar o hipoestrogenismo solicitamos dosagens de LH, FSH, progesterona (P) e E2, sendo consideradas como compatíveis com menopausa dosagens máximas de E2 de 20 pg/dl e mínimas de FSH de 30 mUI/ml. A avaliação médica basal incluía exame de mamas, ultra-sonografia transvaginal e mamografia.

Utilizamos como critérios de exclusão patologia hepática ou renal, episódio CV prévio como infarto ou acidente vascular encefálico, uso de medicação capaz de alterar a farmacologia hormonal, uso de medicamentos que pudessem interferir nos resultados de exame de coagulação (aspirina, anticoagulantes orais, antiinflamatórios não hormonais, corticosteróide, etc.), diabetes mellitus, contra-indicações absolutas a THM como passado de trombose venosa profunda ou câncer estrogênio-dependente. Hiperlipemia não foi considerada critério de exclusão.

As pacientes foram advertidas a não vir a utilizar esses medicamentos descritos acima. Em caso de dor ou febre era informada outra opção de medicamento que não interfere com os testes de coagulação (paracetamol).

Os exames de coagulação foram sempre realizados em duas amostras de sangue com 3 dias de intervalo para evitar variações e maior segurança. As coletas de TAP, PTT, fibrinogênio e contagem de plaquetas foram feitas em jejum entre 8 e 10 h, no laboratório de análises clínicas do hospital. Após as coletas basais iniciou-se a Terapia de Reposição Hormonal da Menopausa. Foram feitas avaliações clínicas e laboratoriais com 30, 60 e 90 dias de tratamento, quando foram repetidos os exames de coagulação no 24º e 27º dias do ciclo (2 amostras), e dosado estradiol, progesterona, FSH e LH no 27º dia do ciclo.

A dose inicial utilizada de 17 beta estradiol foi de 50 mcg/dia percutâneo contínuo associado a progesterona natural micronizada 200 mg/dia do 15º ao 27º dias do ciclo, nas pacientes com útero. Nas hysterectomizadas aplicamos apenas estradiol. Os ajustes das doses foram feitos de acordo com as queixas de fogachos e secura vaginal, mensalmente, durante 3 meses. Ao final de cada mês questionava-se se a paciente continuava a apresentar fogachos e secura vagi-

nal, e em que intensidade na escala de 0 a 10. Se os sintomas persistissem, aumentava-se a dose do gel de estradiol de acordo com a intensidade da queixa. Por exemplo, se o fogacho continuava pontuado como 10, dobrava-se a dose de estrogênio. Se havia diminuído de 10 na avaliação basal para 5, aumentava-se a dose em 1/2.

Se, ao contrário, a paciente negava os sintomas acima mas à anamnese dirigida referia mastalgia, edema ou desconforto em membros inferiores, quantificados em escala de 0 a 10, a dose de estrogênio era diminuída proporcionalmente.

Nas pacientes sem queixas, a dose anterior era mantida. Nas mulheres com útero, independentemente da mudança de dose do estrogênio, a dose de progestógeno permaneceu a mesma durante todo o estudo.

### Procedimento laboratorial

Os exames de coagulação foram realizados no serviço de Patologia Clínica do Hospital. O TAP e PTT foram medidos no plasma citrado por método coagulométrico automatizado, e expressos ambos em segundos. O fibrinogênio (F) também medido no plasma citrado por método turbidimetria e expresso em mg/dl. A contagem de plaquetas foi avaliada no sangue total com EDTA e expressa por mm<sup>3</sup>. As dosagens hormonais foram realizadas no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE). Os métodos e valores de referência de cada hormônio foram os seguintes:

- LH (por quimioluminescência/ACS-180, Bayer-LD= 0,07 U/l): Valores de referência em mulheres pós-menopausa: 15 a 64 U/l e em menopausa tratada: < 17U/l
- FSH (por quimioluminescência/ACS-180, Bayer-LD= 0,30 U/l): pós-menopausa: 31 a 134 U/l
- ESTRADIOL (por quimioluminescência/ACS-180, Bayer-LD= 10,0 pg/ml): pós-menopausa: < 31 pg/ml; menopausa tratada: > 45 pg/ml
- PROGESTERONA (por quimioluminescência/ACS-180, Bayer-LD= 0,11 ng/ml): Valores de referência em mulheres pós-menopausa: < 0,73 ng/ml.

### Análise estatística

Na avaliação basal foram usados os testes t de Student ou de Mann-Whitney (na ausência de distribuição normal ou com um número pequeno de eventos) para verificar se existia diferença significativa nas variáveis numéricas entre os grupos 1 e 2. Os testes de Quiquadrado ou exato de Fisher foram usados para com-

parações de proporções de fumantes e etnias entre esses grupos.

Foi analisado o comportamento das variáveis ao longo das quatro avaliações, e verificada a evolução estatística (influência do grupo, do tempo que expressa a influência do tratamento e da interação grupo\*tempo nas variáveis) através da Análise de Variância para medidas repetidas com um fator. Através desta técnica, podemos verificar se a evolução foi estatisticamente diferente entre os grupos 1 e 2.

Para verificar a influência de dados basais (fumo, etnia e IMC) na evolução das variáveis foi analisada a variação absoluta entre a 3ª avaliação (90 dias) e o basal, e verificada a associação significativa através dos testes de Mann-Whitney e pela Análise de Variância de Kruskal-Wallis.

O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software estatístico SAS® System.

## RESULTADOS

O perfil da casuística no basal mostrou média de idade para o total da amostra de 51,58 anos e IMC médio de

27,13 kg/m<sup>2</sup>. A tabela 1 fornece a média, desvio-padrão (DP) e mediana das variáveis numéricas no segundo o grupo. Não houve diferença em relação a etnia ou fumo entre os grupos: todas as pacientes se declararam etilistas eventuais, socialmente. Não existiu diferença significativa nas variáveis basais entre os grupos 1 e 2. A idade das pacientes foi bastante homogênea, porém houve tendência de as pacientes histerectomizadas (grupo 1) serem mais jovens.

Embora estivessem presentes em número reduzido (10 no total), as pacientes menopausadas que fumavam, dos grupos 1 e 2, apresentaram média de idade (47,8 ± 3,94 versus 52,66 ± 4,96 anos, p= 0,006) e níveis basais de estradiol plasmático (7,16 ± 8,61 versus 13,38 ± 10,78 pg/ml, p= 0,035) significativamente menores que as pacientes não fumantes.

Para o total da amostra existiu uma queda significativa até a 2ª avaliação (60 dias) nos níveis médios do LH (p= 0,003), FSH (p= 0,0001), pressão arterial sistólica (p= 0,003) e diastólica (p= 0,019) ao longo do tempo/tratamento, e um aumento significativo no nível médio de Estradiol (p= 0,003) e Progesterona (p= 0,0005). Ao final do estudo, a dose média de estradiol utilizada foi de 53,11 ± 10,37 mcg ao dia.

**Tabela 1.** Características basais das pacientes em cada grupo.

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	p valor
Idade	I	50,05	6,02	50	0,053
	II	53,04	3,67	53	
LH	I	42,55	18,19	41,06	0,82
	II	38,43	13,22	37,69	
FSH	I	76,26	22,88	83,115	0,55
	II	83,09	31,18	81,48	
ESTRADIOL	I	11,41	9,76	10	0,67
	II	12,33	10,28	10	
PROGESTERONA	I	0,47	0,28	0,395	0,30
	II	0,65	0,88	0,46	
TAP	I	12,30	1,21	12,1	0,44
	II	11,93	0,99	12,1	
PTT	I	29,99	3,09	29,95	0,39
	II	30,85	3,05	30,2	
FIBRINOGENIO	I	287,05	84,89	278,5	0,15
	II	334,52	123,76	289	
PLAQUETAS	I	263,50	56,88	264,5	0,18
	II	245,83	56,91	229	
PESO (kg)	I	67,99	13,67	67	0,45
	II	64,81	14,61	60,5	
IMC	I	28,33	5,15	28,75	0,11
	II	25,98	4,76	25,2	
PAS (mmHg)	I	124,77	26,39	115	0,50
	II	129,57	21,63	120	
PAD (mmHg)	I	83,64	16,77	80	0,28
	II	79,13	10,41	80	

DP: desvio-padrão

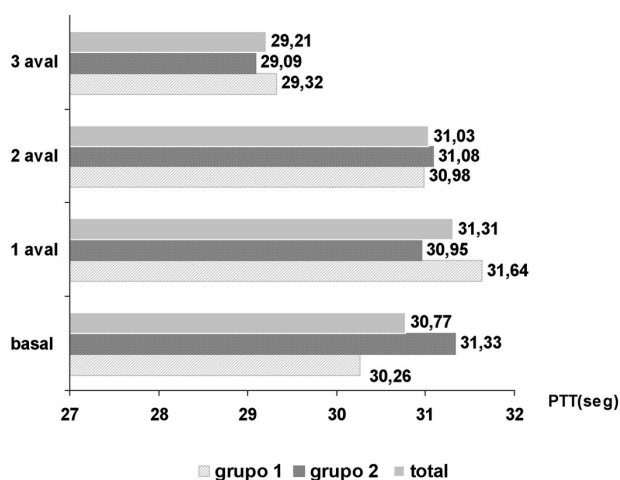
Análise estatística: testes t de Student ou de Mann-Whitney

Obs.: Os valores dos testes de coagulação sempre representam a média de 2 dosagens.

Não houve variação significativa do TAP com o tratamento ( $p= 0,33$ ), embora houvesse tendência a encurtamento nos primeiros 60 dias, seguido de retorno às médias basais aos 90 dias. O encurtamento do PTT foi significativo após a 2ª avaliação ( $p= 0,006$ ) (figura 1), sem diferença entre os grupos. Houve tendência à queda de F ( $p= 0,073$ ) e a aumento das plaquetas ( $p= 0,058$ ) para o total da amostra, porém estas alterações não foram significativas.

Em relação à evolução dos fatores de coagulação entre os grupos 1 e 2, existiu diferença significativa apenas no nível do fibrinogênio, ou seja, o nível de F no grupo que usou progesterona foi significativamente maior do que no que usou só estrogênio, a partir da 2ª avaliação.

O número de fumantes foi pequeno para analisar se havia mudanças significativas da coagulação relacionadas ao tabagismo. Quando as pacientes foram divididas em grupos baseados no IMC, observou-se pelo teste de Mann-Whitney e pela Análise de Variância de Kruskal-Wallis que as com  $IMC > 25$  apresentaram um encurtamento do TAP significativamente maior ( $p= 0,040$ ) (figura 2) e uma queda no nível do F significativamente menor ( $p= 0,033$ ) (figura 3) que as pacientes de  $IMC \leq 25$ . O encurtamento no PTT e a contagem de plaquetas pós THM foi semelhante nas pacientes com peso normal e sobrepeso.



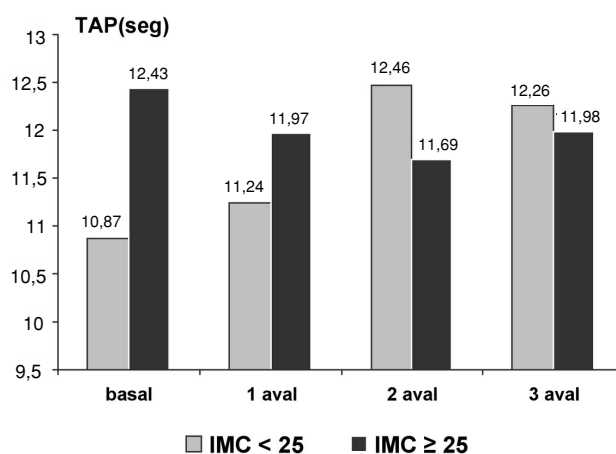
**Figura 1.** Encurtamento do PTT após a 2ª avaliação, para a amostra total ( $*p= 0,006$ ), sem diferença entre os grupos. Teste usado: Análise de Variância para medidas repetidas com um fator (tempo).

## DISCUSSÃO

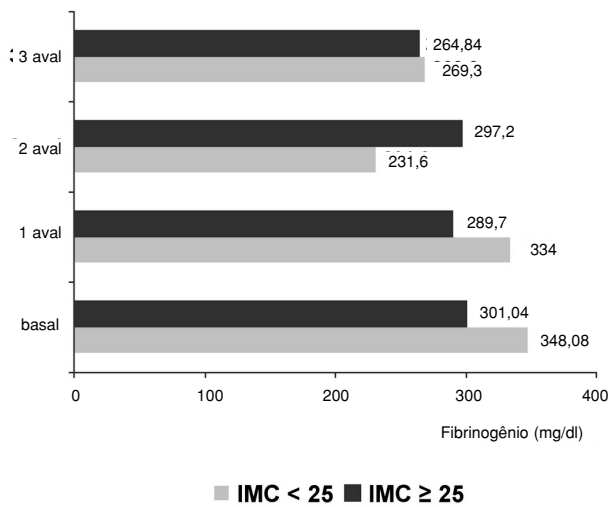
Como qualquer sistema nobre, o controle da coagulação é exercido por equilíbrio entre fatores pró e anti-coagulantes, juntamente com fatores pró e antifibrinolíticos (figura 4). Os fatores pró-coagulantes são proteínas inativas chamadas zimogênios, prontas para transformar-se em proteases ativas, recebendo o sufixo (a).

A cascata da coagulação ocorre a partir das vias extrínseca e intrínseca. Um estímulo da via extrínseca é a injúria vascular, a qual expõe o sub-endotélio. Ocorre ativação e agregação plaquetária e o fator tecidual (FT) ativa o fator VII. Na via intrínseca, por sua vez, o fator XII é ativado. As duas vias se ligam na etapa onde o fator X transforma-se em fator X(a): via comum. Esta explicação clássica vem hoje dando lugar ao modelo celular da hemostasia. Não há uma divisão nítida entre as vias extrínsecas e intrínsecas, bem como não parece ser o fator XII o responsável pelo "contato" de forma isolada. A interação do Fator Tecidual com o Fator VII formando complexos que estimulam fosfolipídios de membrana, parece ser a explicação mais atual da hemostasia.

Um sistema anticoagulante natural está pronto a agir em oposição a uma reação potencialmente incontrolável dessa cascata. Dois fatores, a antitrombina (AT) e a proteína C (PTN C), com participação do



**Figura 2.** Encurtamento do TAP maior no grupo com  $IMC \geq 25$  ( $*p= 0,04$ ). Teste usado: Mann-Whitney.



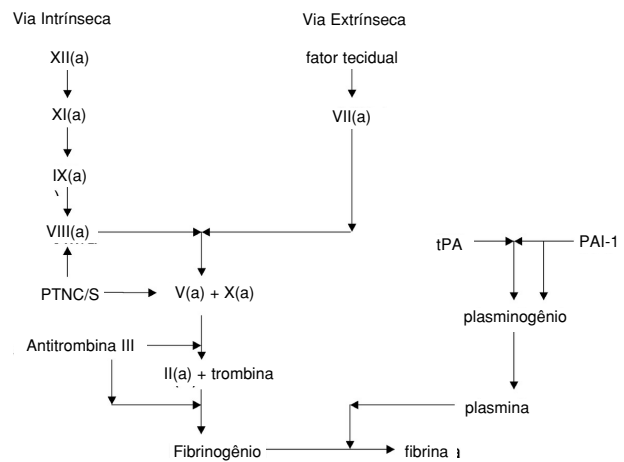
**Figura 3.** Menor queda de fibrinogênio no grupo com IMC  $\geq 25$  (\* $p=0,033$ ). Teste usado: Análise de Variância de Kruskal-Wallis.

cofator proteína S (PTN S), constituem a chave dos recursos anticoagulantes deste sistema. A mais importante função da AT é a formação de complexos inativos com muitas enzimas da coagulação que são retiradas rapidamente da circulação. O complexo trombina-antitrombina (TAT) é um bom exemplo. A PTN C é ativada pela trombina, quando em presença de trombomodulina. A trombomodulina-PTN C ativada inibe a coagulação por clivagem proteolítica do fator VIII(a) e fator V(a). Finalmente, o inibidor do fator tecidual opera uma rápida limitação do FT.

A ação da fibrinólise, como passo posterior ao tamponamento imediato da lesão pelo trombo, mantém o controle da degradação da fibrina pela plasmina. A adesão de plaquetas e leucócitos à fibrina no endotélio lesado ocorre de maneira estável através de moléculas de adesão como P-selectina (14).

O fibrinogênio é uma glicoproteína sintetizada nas células hepáticas, cuja molécula é um dímero formado por uma região central na qual se encontram os fibrinopeptídeos A e B e nas extremidades se encontram as regiões globulares onde estão as cadeias beta, gama e alfa, apêndices altamente sensíveis ao ataque proteolítico. A trombina rompe as cadeias da molécula do fibrinogênio, desprendendo os fibrinopeptídeos da região central, que passa a unir-se à extremidade de outra molécula formando polímeros (fibrina). A formação do polímero de fibrina é o ponto final que se detecta nas provas de tempos de coagulação (TAP e PTT).

Utilizamos TAP, PTT, fibrinogênio e contagem de plaquetas como parâmetros gerais da cascata de coagulação. A via extrínseca da cascata de coagulação



**Figura 4.** Cascata da coagulação.

e de seus respectivos fatores (FT, VII(a)), onde a trombina converte fibrinogênio em fibrina, foi avaliada através do TAP. A via intrínseca, que se compõe dos fatores XII(a), XI(a), IX(a), VIII(a), foi avaliada pelo PTT. O fibrinogênio plasmático foi dosado de forma direta. O estudo da fibrinólise não se tornou prioritário, embora importante, porque, na verdade, nossa intenção foi a de estudar especificamente a atividade pró-trombogênica das pacientes envolvidas no protocolo.

Em nosso estudo não houve variação significativa do TAP com o tratamento ( $p=0,33$ ), o que está de acordo com a literatura (tabela 2). Mesmo quando mulheres pós-menopausadas foram tratadas com 17 beta-estradiol oral em combinação com um progestágeno com atividade reconhecidamente mais androgênica, o acetato de noretisterona (NOR), não houve modificação significativa no TAP (16). Ao analisar os componentes individuais indiretamente medidos pelo TAP, os resultados da literatura evidenciam efeitos do estradiol transdérmico associado a medroxiprogesterona (MDP), diminuindo os níveis do Fator VII (17-19). Perera, usando 80 mcg de 17 beta estradiol transdérmico combinado a um progestágeno androgênico (NOR oral 1 mg) em um grupo especial de 42 mulheres diabéticas, detectou após 6 meses diminuição de atividade de fator VII e diminuição de FT (20). Já o Estudo PEPI, que analisou o uso de estrogênios equínos conjugados (EEC) por via oral associado ou não a MDP ou progesterona natural, não encontrou diferença significativa no FT (21). O uso de estrogênio por via transdérmica foi associado a menores efeitos sobre fator VII, fi-

**Tabela 2.** Resumo dos principais achados de estudos de coagulação x THM.

Estudo	Tempo (m)	Tipo de TRHM	PTT (ou componente)	TAP (ou componente)	Fibrinogênio	Plaquetas
Radowicki (24)	24 meses	2 mg E2 VO + 1 mg de NOR	Encurtamento	Encurtamento	Sem efeito	—
Notelovitz (25)	18 meses	EEC 0,625/1,25 mg VO + 10 mg MDP	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito
PEPI (18)	36 meses	Placebo, EEC, EEC + MDP ou PM	Sem efeito	Sem efeito	Redução	Sem efeito
Perera (27)	6 meses	80 mg de E2 TD + NOR 1 mg	—	Encurtamento	—	—
Stachowiak (28)	6 meses	50 mg de E2 TD + 2,5 mg MDP	—	(Redução em fator VII)	Sem efeito	—
Modena (29)	18 meses	50 mg de E2 TD + 2,5 mg de NOR	—	—	Sem efeito	—
Nakano (11)	1 mês	E2 TD	—	—	—	Inibição da agregação
Kroon (30)	1,3 meses	100 mg E2 TD + 10 mg MDP 12 d	—	(Diminuição do Fator VII antígeno)	Redução	Sem efeito
Conard (31)	6 meses	2 mg de E2 VO	—	—	Redução	—
Hoibraaten (26)	24 meses	Placebo x 2 mg de E2 VO + 1 mg NOR	(Neutro - fator VIII)	(Redução atividade do Fator VII)	Sem efeito	—
Scarabin (15)	6 meses	E2 TD + PM cíclica	—	Sem efeito	Sem efeito	—
Lindberg (40)	4,5 meses	E2 2 mg VO	(Neutro - fator VIII)	(Neutro - fator VII)	—	—
Fenichel (33)	3 meses	E2 TD + PM	—	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito

E2: estradiol; EEC: estrogênios eqüinos conjugados  
NOR: noretisterona; MDP: medroxiprogesterona; PM: progesterona micronizada  
VO: via oral; TD: transdérmico

brinogênio e antitrombina (22,23), o que está de acordo com a ausência de alteração que observamos no TAP, usando estradiol transdérmico isolado ou associado à progesterona micronizada.

Em nosso estudo, observamos encurtamento significativo do PTT ( $p=0,006$ ) a partir da 2ª avaliação na amostra total. Isto representaria uma maior ativação da via intrínseca (fatores XII(a), XI(a), IX(a), VIII(a)). Radowicki (16), utilizando 2 mg de estradiol via oral associado a NOR 1 mg contínuo combinado por um ano, também observou encurtamento significativo de PTT. Os relatos de uso de estrogênio por via oral, porém, geralmente não mostraram alterações. Mulheres menopausadas tratadas com 0,625 ou 1,25

mg de EEC por via oral associado a 10 mg de MDP por 7 dias do ciclo durante 18 meses, não mostraram alterações significativas no PTT quando comparadas a não usuárias (24). Um dos componentes do PTT, o fator VIII, ao ser analisado isoladamente em diversos estudos que utilizaram estrogênio por via oral, inclusive o PEPI (21), também não apresentou alterações. Hoibraaten (25) comparou o uso de estradiol via oral 2 mg associado a NOR 1 mg a placebo em uma população de alto risco, com episódio prévio de trombose venosa, e não evidenciou nenhum efeito no Fator VIII. Nesta população, observou-se uma ativação do sistema de coagulação pós THM devida basicamente a uma diminuição dos fatores anticoagulantes naturais.

Observamos tendência à queda de F com o tratamento na amostra geral, que não foi estatisticamente significativa ( $p=0,073$ ). No entanto, o F variou em relação ao tipo de THM usada, prevalecendo valores significativamente menores no grupo que só usou estradiol em relação ao que associou a progesterona natural cíclica, a partir da 2ª avaliação ( $p=0,0005$ ). De uma forma geral, quando se analisa a literatura, há uma tendência à estabilização ou queda de F com os diversos tipos de THM, especialmente quando o uso de progestágenos é minimizado (17-19,21,25). Esta seria uma consequência benéfica da estrogênio-terapia, já que quanto maiores os níveis de F, maior o risco de trombose e evento CV.

Houve um aumento não significativo da contagem de plaquetas ( $p=0,058$ ) para o total da amostra. Nos diversos estudos sobre o assunto, não é descrita alteração significativa na contagem plaquetária (13,26-28). Usando 17-beta-estradiol *in vitro*, foi demonstrado que, em contraste com a anticoncepção oral, a agregação plaquetária induzida por adrenalina foi reduzida pela THM, sendo sugerido que esse efeito ocorra via diminuição do influxo de cálcio e aumento da produção de AMP-c (26). A progesterona tem efeito aditivo nessa ação, e tratamento com progesterona isolada também reduz a agregação plaquetária em certo grau (27,28).

Os achados do presente estudo são condizentes com a literatura, que mostra um efeito global da THM aumentando a atividade coagulante mas também a fibrinolítica (22), que não foi aqui avaliada, e reduzindo os níveis de fibrinogênio. Algumas características do nosso estudo podem explicar a divergência com a literatura em relação ao encurtamento do PTT que encontramos. O tempo de nossa avaliação foi mais curto que o dos estudos em geral, objetivando abordar o período descrito como de maior risco para trombose pós THM. As alterações precoces pró-coagulantes podem ser mais adiante compensadas por variação nos mecanismos anticoagulantes. Houve o cuidado de minimizar as flutuações do coagulograma, o que raramente é realizado, usando a coleta de sangue em dois dias diferentes, ao final da época em que se usava a progesterona. Foi usada a média dessas duas dosagens. O uso de qualquer droga que alterasse a coagulação, algumas das quais são de uso muito comum, como aspirina, anti-inflamatórios etc., foi suspenso. O tipo de THM empregado incluía 17 beta estradiol transdérmico associado ou não a progesterona natural cíclica, o que difere da maioria dos esquemas testados. Outro fator que também pode levar a resultados alterados é a miscigenação da população brasileira. Os negros, pelo

fato de terem maior propensão a hipertensão, podem ter níveis de fatores de coagulação diferentes de brancos. Finalmente, é descrito que a coagulabilidade está ligada à susceptibilidade individual, baseada na presença ou ausência de fatores de trombofilia, como níveis de proteína C ou S, e mesmo mutações como Fator V de Leiden e variante de protrombina 20210G→A, que podem modificar totalmente a resposta ao uso de THM (8).

Sobrepeso e obesidade conferem um risco relativo de trombose venosa nas usuárias de THM de 3,8 e 5,6, respectivamente (29). A obesidade em si está relacionada a alterações pró-trombóticas nos parâmetros de coagulação, como aumento do fibrinogênio e PAI-1 e encurtamento do PTT (30), ocorrendo melhora significativa nesses parâmetros com a perda de peso (31). É possível que tais efeitos ocorram em decorrência da resistência insulínica que acompanha o excesso de peso, e que esta resistência potencialize os efeitos da THM sobre a coagulação (32). Quando dividimos as pacientes em grupos baseados no IMC, observamos que as com IMC > 25 apresentaram um encurtamento do TAP significativamente maior ( $p=0,040$ ) (figura 2) e uma queda no nível do F significativamente menor ( $p=0,033$ ) (figura 3), que as pacientes de IMC ≤ 25. Em ambos os grupos houve encurtamento semelhante no PTT e não houve diferença em relação às plaquetas. Portanto, nas mulheres com sobrepeso as mudanças pró-trombóticas pós THM foram mais acentuadas.

Estrogênio combinado ou não a progesterona tem um efeito complexo sobre os mecanismos trombóticos. Existem evidências de que os efeitos da terapia hormonal sobre o mecanismo de coagulação e fibrinólise dependem da via de administração oral ou não oral do estrogênio (24,33) e do tipo de progestágeno utilizado. Possíveis razões para esses achados seriam que a reposição estrogênica oral contribui para a síntese hepática de fibrinogênio e pode ocasionar um aumento significativo na capacidade fibrinolítica global através da diminuição de t-PA e PAI-1 (10,34,35), mas também interfere na síntese dos anticoagulantes naturais como proteínas C, S e antitrombina (36,37). Com o estrogênio não oral esta primeira passagem não ocorre, não havendo tanta interferência na síntese hepática de proteínas.

O tipo de progestágeno e a duração de seu uso podem piorar substancialmente a resposta do sistema de coagulação. Os progestágenos do tipo NOR fornecidos de forma contínua podem encurtar o TAP e inibir a redução de F promovida pelos estrogênios (16,20,25). A MDP de forma cíclica não pareceu afe-



tar a diminuição de F induzida pelos estrogênios, porém de forma contínua sim, também diminuindo níveis de fator VII, um componente do TAP (18,21,24,25). Já a progesterona micronizada, como utilizada em nosso trabalho, de forma cíclica, foi descrita inibindo ou não a queda de F induzida pelos estrogênios (10,21,28). De forma geral, os efeitos sobre coagulação são mais favoráveis ao se utilizar estrogênio isolado, por via oral ou não.

É importante que os profissionais da área observem a paciente a quem está se administrando THM em relação aos seus próprios fatores de risco para trombose (37), especialmente o sobrepeso, que muitas vezes não é valorizado.

Em conclusão, em nosso estudo a utilização de hormônios e vias na THM que se aproximam da fisiologia promoveu mudanças contraditórias sobre hemostasia. Predominaram as mudanças pró-trombóticas, como diminuição do tempo do PTT em relação ao padrão e tendência a aumento de plaquetas. Paralelamente houve mudanças anti-trombóticas, como diminuição de F. Com a associação da progesterona micronizada, observamos ainda maior resposta pró-trombótica, expressa por menor queda do F, a partir da 2ª avaliação.

Independente da associação ou não da progesterona, as mulheres com IMC > 25 apresentaram maior resposta pró-trombótica, com maior encurtamento do TAP ( $p=0,040$ ) e do PTT ( $p=0,57$ ) e menor queda do F ( $p=0,033$ ). Maiores estudos são necessários para elucidar a importância de variáveis como IMC, resistência insulínica e reposição de gestágenos no sistema de coagulação.

## AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione, pelas dosagens hormonais.

## REFERÊNCIAS

1. Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004;33(5-6):449-54.
2. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111(2):383-90.
3. Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, Lipinska I, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study. *Thromb Haemost* 2004;91(4):683-9.
4. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTE). *Thromb Haemost* 2000;84(6):961-7.
5. Khurana OS, Khurana C, Hsia J. Hormone replacement therapy for prevention of coronary heart disease: current evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3(5):399-403.
6. Gaspard U, van den Brule F, Pintiaux A, Foidart JM. Clinical Study of the month. Benefit/risk balance of postmenopausal estrogen-progestin treatment in peril in the Women's Health Initiative study: practical attitude of the clinician. *Rev Med Liege* 2002;57(8):556-62.
7. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammation biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;288(8):980-7.
8. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Vos HL, Heckbert SR, LaCroix AZ, et al. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction on postmenopausal women. *JAMA* 2001;285(7):906-13.
9. Warren MP. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1141-67.
10. Scarabin P, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral Transdermal Estrogen/Progesterone Regimens on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Postmenopausal Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071-8.
11. Cushman M. Effects of Hormone Replacement Therapy and Estrogen Receptor Modulators on Markers of Inflammation and coagulation. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl.):7F-10F.
12. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004;164(18):1965-76.
13. Kuhl H. Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas* 1996;24(1-2):1-19.
14. Cano A, Van Baal WM. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001;40(1):17-38.
15. Wygoda MM, Filippo Jr RB, Gomes MAS, Clapauch R. Monitorizando a terapia de reposição estrogênica (TRE) na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43(5):336-43.
16. Radowicki S, Horoszko-Husiatynska B, Kunicki M, Sienkowska M. Effects of continuous estradiol-progestogen treatment on hemostasis in postmenopausal women. *Ginekol Pol* 1998;69(2):62-6.
17. Stachowiak G, Owczarek D, Polac I, Pertynski T, Jedrzejczyk S. The influence of hormone replacement therapy containing transdermal 17-beta estradiol and oral medroxyprogesterone acetate on coagulation and fibrinolysis. *Ginekol Pol* 1999;70(8):527-33.
18. Modena MG, Molinari R, Muia N Jr, Castelli A, Pala F, Rossi R. Double-blind randomized placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on

- hypertensive postmenopausal women. **Am J Hypertens** 1999;12(10 Pt 1):1000-8.
19. Kroon UB, Tengborn L, Rita H, Backstrom AC. The effects of transdermal oestradiol and oral progestogens. **Br J Obstet Gynaecol** 1997;104(suppl.):16:32-7.
  20. Perera M, Sattar N, Petrie JR, Hillier C, Small M, Connell JM, et al. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(3):1140-3.
  21. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. **Circulation** 1999;100(7):717-22.
  22. Spiliotopoulou I, Grouzi E. Hormone replacement therapy and thrombotic risk: effects on haemostasis, and the risk of venous thromboembolism. **Haema** 2003;6(2):166-75.
  23. Scarabin PY, Vissac AM, Kirzin JM, Bourgeat P, Amiral J, Agher R, et al. Population correlates of coagulation factor VII: importance of age, sex, and menopausal status as determinants of activated FVII. **Atheroscler Thromb Vasc Biol** 1996;16:1170-6.
  24. Notelovitz M, Kitchens C, Ware M, Hirschberg K, Coone L. Combination estrogen and progestogen replacement therapy does not adversely affect coagulation. **Obstet Gynecol** 1983;62(5):596-600.
  25. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism—results from randomized, double-blind clinical trial. **Thromb Haemost** 2001;85(5):775-81.
  26. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Ueda A, Oue Y, Matsura H, et al. Estrogen replacement suppresses function of thrombin stimulated platelets by inhibiting Ca<sup>2+</sup> influx and raising cyclic adenosine monophosphate. **Cardio-vasc Res** 2002;53(3):634-41.
  27. Bar J, Tepper R, Fuchs J, Pardo Y, Goldberger S, Ovadia J. The effect of estrogen replacement therapy on platelet aggregation and adenosine triphosphate release in postmenopausal women. **Obstet Gynecol** 1993;81(2):261-4.
  28. Fenichel P, Balarac N, Isetta M, et al. Effects d'une association estradiol percutané - progestérone micronisée orale sur l'hémostase em période de périménopause. **Rev Fr Gynecol Obstet** 1985;80(11):849-55.
  29. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. **JAMA** 2004;292(13):1573-80.
  30. Franz IW, Van Der Meyden J, Tonnesmann U, Muller JF, Rocker L, Hopfenmuller W. Blood coagulation in normotensives and hypertensives in relation to their body mass index. **Dtsch Med Wochenschr** 2002;127(450):2374-8.
  31. Marckmann P, Toubro S, Astrup A. Sustained improvement in blood lipids, coagulation, and fibrinolysis after major weight loss in obese subjects. **Eur J Clin Nutr** 1998;52(5):329-33.
  32. Pérsico N, Mancini F, Artini PG, de Iaco P, Volpe A, de Aloysio D, et al. Transdermal hormone replacement therapy and Doppler findings in normal and overweight postmenopausal patients. **Gynecol Endocrinol** 2004;19(5):274-81.
  33. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. **Thromb Haemost** 2001;85(4):619-25.
  34. Conard J, Gompel A, Pelissier C, Mirabel C, Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. **Fertil Steril** 1997;68(3):449-5.
  35. Koh KK, McDonald K, Horner III, et al. Relation of Fibrinolytic Potentiation by Estrogen to Coagulation Pathway Activation in Postmenopausal Women. **Am J Cardiol** 1999;83(3):466-9.
  36. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, Malan E, Kotsopoulos D, Liang YL, et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy Increases Coagulation Activity and Fibrinolysis. **Arteriocler Thromb Vasc Biol** 2000;20:1404-9.
  37. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. **BMJ** 2002;325:887-90.

**Endereço para correspondência:**

Ruth Clapauch  
Av. das Américas 500, bloco 16, loja 107  
22640-100 Rio de Janeiro, RJ  
E-mail: rclapauch@uol.com.br / rclapauch@hotmail.com