



Resumo com destaques dos estudos sobre tamoxifeno e fenômenos tromboembólicos: tromboflebite superficial, trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)

*Eilertsen AL, Dahm AEA, Høibraaten E, Lofthus CM, Mowinckel MC, Sandset PM. **Relationship between sex hormone binding globulin and blood coagulation in women on postmenopausal hormone treatment.** Blood Coagul Fibrinolysis. 2019 Jan;30(1):17-23. doi: 10.1097/MBC.0000000000000784. PMID: 30507711.*

ODNpC: O objetivo do estudo foi avaliar o impacto da hormonioterapia na SHBG (sex hormone binding globulin) e a associação com variáveis de coagulação. As populações do estudo foram compostas por 202 mulheres pós-menopáusicas saudáveis randomizadas para tratamento com terapia hormonal de baixa dose ou dose convencional, tibolona ou raloxifeno (estudo RET) e 140 mulheres com história de trombose venosa randomizadas para terapia hormonal de dose convencional ou placebo (estudo EVTET).

R Em mulheres saudáveis, terapia hormonal de dose convencional aumentou SHBG com média de 9,7 (intervalo de confiança de 95% 4,8-14,5) nmol/l, terapia hormonal de baixa dose com média de 5,9 (0,4-11,5) nmol/l, raloxifeno com média de 7,2 (3,9) -10,4) nmol/l, enquanto a tibolona reduziu a SHBG com média de -25,1 (-29,9 a -20,4) nmol/l. SHBG correlacionou-se com proteína S, inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e proteína C no início do estudo, e com proteína S e TFPI após 12 semanas, mas a alteração no SHBG desde o início até 12 semanas foi associada apenas à alteração na proteína C ativada (APC) resistência. Em mulheres com histórico de trombose venosa, o aumento médio de SHBG foi de 13,6 (8,4-18,9) nmol/l no grupo de terapia hormonal de dose convencional, sem alteração no grupo placebo

CA SHBG basal foi maior entre as mulheres que desenvolveram trombose venosa recorrente em terapia hormonal de dose convencional. A SHBG se correlacionou com vários inibidores da coagulação, mas a alteração na SHBG induzida pela terapia hormonal pós-menopausa foi associada apenas à alteração na resistência à APC

*Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. **Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women.** A meta-analysis. Thromb Haemost. 2008 Feb;99(2):338-42. PMID: 18278183.*



Dr. Daniel Cacione

Cirurgia Vasculare & Endovascular

O **raloxifeno**, um modulador seletivo do receptor de estrogênio (**2ª geração**), é indicado para a prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. No entanto, seu efeito sobre o risco de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) não é claro. Portanto, realizamos uma metanálise para avaliar o efeito do raloxifeno nesses desfechos. Para identificar ensaios clínicos randomizados de raloxifeno, uma pesquisa sistemática dos bancos de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Collaboration foi realizada desde a data de início desses bancos de dados até outubro de 2007. A pesquisa foi limitada a ensaios publicados em publicações médicas em inglês revisadas por pares. Os artigos foram incluídos na meta-análise se tivessem relatado sobre TVP, EP ou eventos tromboembólicos. Nove estudos, incluindo 24.523 mulheres na pós-menopausa (idade média de 59,4 anos, intervalo de 55 a 67 anos; acompanhamento médio de 24 meses, intervalo de 3 a 67 meses) preencheram os critérios de inclusão. A terapia com raloxifeno foi associada a um aumento de **62%** nas chances de TVP ou EP (odds ratio = 1,62; intervalo de confiança de 95% = 1,25 a 2,09; p-valor < 0,001). Da mesma forma, a terapia com raloxifeno foi associada a um aumento de **54%** nas chances de TVP (odds ratio = 1,54; intervalo de confiança de 95% = 1,13 a 2,11; p-valor = 0,006) e aumento de **91%** nas chances de EP isolada (odds ratio = 1,91; intervalo de confiança de 95% = 1,05 a 3,47; p-valor = 0,03).

Raloxifeno aumenta o risco de TVP e EP em mulheres na pós-menopausa.

*Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bettega D, Costa A, Sacchini V, Salvioni A, Travaglini R, Oliviero P, D'Aiuto G, Gulisano M, Gucciardo G, del Turco MR, Pizzichetta MA, Conforti S, Bonanni B, Boyle P, Veronesi U; Italian Tamoxifen Study Group. **Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial.** *Circulation.* 2005 Feb 8;111(5):650-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000154545.84124.AC. PMID: 15699284.*

Introdução: O **tamoxifeno**, um modulador seletivo dos receptores de estrogênio, **aumenta os eventos tromboembólicos venosos (TEV)**, mas os fatores que explicam esse risco não são claros. A **aterosclerose** pode induzir TEV ou as duas condições podem compartilhar fatores de risco comuns. Avaliamos o efeito do tamoxifeno no TEV em um estudo de prevenção do câncer de mama e estudamos sua associação com fatores de risco para TEV.

Métodos e resultados: A incidência de TEV foi estudada **em 5.408 mulheres** histerectomizadas aleatoriamente designadas para tamoxifeno 20 mg/d ou placebo por 5 anos. Houve 28 TEVs com placebo e 44 com terapia com tamoxifeno (razão de risco [HR] = 1,63; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,02 a 2,63), **80%** dos quais foram **flebite superficial**, respondendo por todo o excesso devido ao tamoxifeno dentro de 18 meses a partir da randomização. Comparado com placebo, o



risco de TEV com tamoxifeno foi maior em **mulheres com 55 anos ou mais, mulheres com índice de massa corporal > ou = 25 kg/m², pressão arterial elevada, colesterol total > ou = 250 mg/dL, tabagismo atual, e uma história familiar de doença cardíaca coronária (CHD).** Das 685 mulheres com pontuação de risco de CHD > ou = 5 que entraram no estudo, 1 no braço placebo e 13 no braço tamoxifeno desenvolveram TEV (log-rank P=0,0013). Na análise de regressão multivariada, idade > ou = 60 anos, altura > ou = 165 cm e pressão arterial diastólica > ou = 90 mm Hg tiveram efeitos prejudiciais independentes sobre o risco de TEV durante a terapia com tamoxifeno, enquanto a terapia transdérmica de estrogênio concomitante com tamoxifeno não foi associada com qualquer excesso de TEV (HR=0,64; IC 95%, 0,23 a 1,82).

Conclusões: Mulheres com **fatores de risco** convencionais para **aterosclerose** apresentam **maior risco de TEV** durante o tratamento com tamoxifeno. Esta informação deve ser incorporada ao aconselhamento das mulheres sobre sua relação risco-benefício, particularmente no cenário de prevenção.

*Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, Cummings S; **Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation.** Obstet Gynecol. 2004 Oct;104(4):837-44. doi: 10.1097/01.AOG.0000137349.79204.b8. PMID: 15458908.*

Examinar o efeito do raloxifeno nos principais eventos adversos que ocorrem com a terapia de estrogênio pós-menopausa ou tamoxifeno.

Métodos: O Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation, um estudo **multicêntrico, randomizado e duplo-cego**, envolveu 7.705 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. As mulheres foram aleatoriamente designadas para raloxifeno 60 mg/d ou 120 mg/d ou placebo. Os desfechos incluíram tromboembolismo venoso, catarata, doença da vesícula biliar e hiperplasia endometrial ou câncer.

Resultados: Durante um seguimento médio de 3,3 anos, o **raloxifeno** foi associado a um **risco aumentado de tromboembolismo venoso** (risco relativo [RR] **2,1**; intervalo de confiança de 95% [IC] 1,2-3,8). A taxa de excesso de eventos foi de 1,8 por 1.000 mulheres-ano (95% CI -0,5-4,1), e o número necessário para tratar para causar 1 evento foi de 170 (95% CI 100-582) em 3,3 anos. O risco no grupo raloxifeno foi maior do que no grupo placebo nos primeiros 2 anos, mas diminuiu para aproximadamente a mesma taxa que no grupo placebo a partir de então. O raloxifeno não



Dr. Daniel Cacione

Cirurgia Vascular & Endovascular

aumentou o risco de catarata (RR 0,9; IC 95% 0,8-1,1), doença da vesícula biliar (RR 1,0; IC 95% 0,7-1,3), hiperplasia endometrial (RR 1,3; IC 95% 0,4-5,1) ou câncer de endométrio (RR 0,9; IC 95% 0,3-2,7).

Conclusão: **O raloxifeno foi associado a um risco aumentado de tromboembolismo venoso**, mas não houve risco aumentado de catarata, doença da vesícula biliar, hiperplasia endometrial ou câncer endometrial.

Nível de evidência: I

*Cushman M, Costantino JP, Bovill EG, Wickerham DL, Buckley L, Roberts JD, Krag DN. **Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the Breast Cancer Prevention Trial.** Br J Haematol. 2003 Jan;120(1):109-16. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.03976.x. PMID: 12492585.*

O tamoxifeno reduz a incidência de câncer de mama entre mulheres saudáveis, mas está associado a um risco aumentado de trombose venosa. **Estudamos os efeitos de 6 meses do tamoxifeno nos fatores de risco de trombose venosa em mulheres sem câncer.** Cento e onze mulheres em um centro que participaram de um estudo multicêntrico de prevenção do câncer de mama foram randomizadas, de forma duplo-cega, para receber 20 mg/dia de tamoxifeno ou placebo.

A proporção de **proteína C ativada (APC)** e as concentrações de **antitrombina, antígeno de proteína C e proteína S total** foram medidos no início e 6 meses de tratamento. **Nenhum** dos fatores mudou ao longo de 6 meses em mulheres tratadas com placebo. Entre as mulheres tratadas com tamoxifeno, a antitrombina e a proteína S, **mas não a proteína C ou a relação APC foram reduzidas**. As concentrações sequenciais de antitrombina com tamoxifeno foram de 114% e 104% (P = 0,001 em comparação com placebo). As concentrações sequenciais de proteína S com tamoxifeno foram 18,42 e 17,30 micro g/ml (P = 0,02 em comparação com placebo). As reduções na antitrombina e proteína S foram maiores em mulheres na pós-menopausa, mas não diferiram por outros fatores de risco para trombose venosa, como o índice de massa corporal. **Reduções de antitrombina e proteína S, mas não proteína C ou resistência APC**, podem estar relacionadas ao aumento do risco de trombose venosa associada ao tratamento com tamoxifeno.