

# CONTRACEPTIVOS ORAIS E EVENTOS TROMBÓTICOS

KATIA THERESA SPANHOL<sup>1</sup>  
CAROLINA PANIS<sup>2</sup>

1. G-Farmácia, INESUL, Londrina, PR.
2. P-INESUL, Londrina, PR.

Autor responsável: C. Panis.  
E-mail: carolpanis@sercomtel.com.br

## INTRODUÇÃO

Para que o sistema circulatório funcione corretamente há uma série de mecanismos que mantém o sangue no estado fluido dentro do compartimento vascular, permitindo uma perfusão adequada para todos os tecidos do organismo. A ação conjunta dos diversos componentes sanguíneos para manter a fluidez sanguínea e conter os processos hemorrágicos é denominada hemostasia ou sistema hemostático (CONTRAN, 2005).

São componentes do sistema hemostático: as plaquetas, os vasos sanguíneos, o fator de von Willebrand (fvW), os fatores da coagulação, os anticoagulantes naturais e o sistema fibrinolítico. Quando ocorre uma lesão vascular esses componentes são ativados, visando manter a integridade do endotélio e a perda excessiva de sangue (VIEIRA, 2007). Quando ocorre um descontrole neste sistema favorecendo o processo de coagulação, inicia-se no organismo um evento trombótico ou trombose.

O termo trombose é originado do grego *trhómbos*, que significa coágulo sanguíneo formado dentro do vaso venoso ou arterial. Em 1856, Virchow lançou as bases fisiopatológicas das trombozes e descreveu os fenômenos determinantes das alterações responsáveis pelos sinais e sintomas característicos dos diferentes quadros clínicos desta patologia (CONTRAN, 2005).

Os eventos trombóticos (ETs) podem ocorrer em praticamente todo o organismo, sendo que os membros inferiores são acometidos em 90% dos casos e caracterizam o quadro clínico de trombose venosa profunda (TVP) (MONTEIRO, 2008).

A TVP resulta de processo de hipercoagulação sistêmica associada à estase venosa local decorrente na maioria das vezes da falta de atividade física do paciente, apresentando complicações imediatas fatais ou tardias (ALBUQUERQUE & VIDAL, 1996). A ocorrência da TVP pode levar à complicações como a embolia pulmonar, principal causa de óbitos evitáveis em leitos hospitalares, constituindo um importante problema de saúde pública, especialmente na senilidade (ENGELHORN et. al., 2002).

Nos Estados Unidos, a TVP é responsável por 300.000 a 600.000 hospitalizações anuais (BARUZZI et. al., 1996). Segundo dados da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV), a incidência TVP, em 2003 girou em torno de 45 a 145 casos a cada 100.000 habitantes em todo o mundo, tendo como consequência 20 a 65 casos de tromboembolismo pulmonar por 100.000 habitantes. De acordo com a Secretária de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (2001), em 2000 foram identificados 11.000 casos de trombose, sendo mais de 1.000 somente no estado do Paraná (BRASIL, 2000).

São descritos diversos fatores de risco para o desenvolvimento da trombose, como idade acima de 40 anos, obesidade, presença de varizes nas pernas, gravidez, pós-parto (3-5 vezes maior do que na gravidez), câncer, acidente vascular cerebral, doenças crônicas (insuficiência cardíaca, bronquite, enfisema pulmonar), doenças agudas, fraturas ósseas e uso contínuo de medicamentos, como os contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal (BRASILIANO et. al., 2006; PASCHOA et. al., 2005; ALBUQUERQUE E VIDAL, 1996; BARUZZI et. al., 1996).

Os contraceptivos orais, também conhecidos como pílulas anticoncepcionais, são preparados hormonais sintéticos contendo estrógeno e progesterona semelhantes aos produzidos pelos ovários da mulher cujo efeito farmacológico permite o bloqueio da ovulação inibindo a liberação de FSH e LH. Em uso desde 1960, a contracepção oral constitui o método mais popular e eficaz na prevenção da gravidez e para tratamento de outras condições clínicas tais como endometriose, ovários policísticos, tensão pré-menstrual e cólica menstrual (RAMOS, 2008).

De acordo com estudo publicado em 2003 realizado no *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*, estima-se que 55% das mulheres casadas dos países em desenvolvimento estão utilizando algum tipo de método contraceptivo, sendo que o uso de anticoncepcionais no mundo varia amplamente, de uma média de 15% na África sub-Saara a 68% na América Latina e Caribe.

O uso dos contraceptivos orais deve ser realizado de forma contínua, tendo como consequência efeitos adver-

so que variam desde alterações leves e reversíveis como hiperpigmentação e alterações de peso, até manifestações clínicas graves, como os eventos tromboembólicos (RANG, DALE e RITTER, 2001).

O componente estrogênico dos contraceptivos orais interage com receptores específicos presentes nas células endoteliais sendo responsável por diversas ações reguladoras nos componentes da parede vascular, ações sobre fatores da coagulação, aumento da trombina e da fibrina, redução de inibidores da coagulação (como antitrombina, proteína C e inibidor do fator tecidual) e redução do inibidor do ativador do plasminogênio, sugerindo um mecanismo complexo que leva à ocorrência de tromboes (SANTOS, 2003).

Estudos recentes reafirmam o uso de anticoncepcionais como uma das principais causas de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar (FRASER et. al, 2008). Assim neste trabalho pretendeu-se estudar os efeitos dos anticoncepcionais hormonais sobre os processos trombóticos através de revisão bibliográfica e análise de trabalhos disponíveis na literatura.

## DISCUSSÃO

### SISTEMA HEMOSTÁTICO

A homeostasia normal é o resultado de um conjunto de processos bem regulados que executam duas funções importantes: (1) mantêm o sangue em um estado fluido e livre de coágulos nos vasos normais e (2) estão prontos para induzir o tampão hemostático rápido e localizado em um local de lesão vascular (CONTRAN, 2005).

O sistema hemostático responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo e da integridade vascular, segundo CASTRO (2006), é composto de:

- **Plaquetas:** As plaquetas (também denominadas trombócitos) são corpúsculos anucleados, com a forma de disco, medindo cerca de 2-4µm de diâmetro, derivados de células gigantes e poliplóides da medula óssea, os megacariócitos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999). São responsáveis por formar um agregado plaquetário quando ocorrer lesão no endotélio vascular, dando início assim ao tampão hemostático.
- **Vasos sanguíneos:** revestidos de células epiteliais que contribuem para que o fluxo sanguíneo seja normal. Ao ser lesionado, sendo alterado, o endotélio estimula a agregação plaquetária pelo fVW, a coagulação, a ativação dos inibidores e a fibrinólise.
- **Fatores de coagulação:** são proteínas plasmáticas, a maior parte produzida pelo fígado, essenciais na cascata da coagulação para que a fibrina seja formada.
- **Fator tecidual de von Willebrand:** proteína presente nas plaquetas, plasma e tecido vascular, primeiro passo para que o tampão hemostático ocorra. (MANUAL MERCK, 2008) (

- **Anticoagulantes naturais:** inibidores protéicos que regulam o fator de coagulação para que só ocorra a formação do tampão em área lesada.
- **Sistema fibrinolítico:** é composto de uma série de proteínas que irão desfazer por processo fisiológico a fibrina formada no tampão hemostático.

O perfeito funcionamento do sistema hemostático é de inteira importância para o organismo, pois evita a perda excessiva de sangue e evita a formação de trombos intravasculares, para isso um equilíbrio entre seus componentes é vital. Após uma lesão vascular, as plaquetas encontram constituintes da matriz extracelular, que normalmente estão seqüestrados embaixo do endotélio intacto; estes incluem o colágeno, proteoglicanas, fibronectina e outras glicoproteínas aderentes (CONTRAN, 2005).

Segundo JUNQUEIRA & CARNEIRO (1999), a participação das plaquetas na coagulação sanguínea segue:

- **agregação primária** – descontinuidade do endotélio produzida por lesão vascular é seguida pela absorção de proteínas do plasma sobre o colágeno adjacente, formando o tampão plaquetário;
- **agregação secundária** – as plaquetas do tampão plaquetário liberam ADP, que é um potente indutor da agregação plaquetária;
- **coagulação do sangue** – durante a agregação das plaquetas, fatores do plasma sanguíneo, dos vasos lesados e das plaquetas promovem a interação seqüência (em cascata) de cerca de 10 proteínas plasmáticas, formando assim o coágulo sanguíneo, mais consistente que o tampão plaquetário;
- **retração do coágulo** – o coágulo faz grande saliência para o interior do vaso, mas logo se contrai, graças à ação da actina, miosina e ATP das plaquetas;
- **remoção do coágulo** – protegida pelo coágulo, a parede do vaso se restaura pela formação de tecido novo. Então o coágulo é removido também pelas enzimas liberadas pelos lisossomos das plaquetas.

### ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO HEMOSTÁTICA

Virchow, em 1856, publicou uma teoria que se tornou clássica em relação à fisiopatologia da coagulação e trombose. A teoria de Virchow, à medida que novos conhecimentos foram adquiridos na área, tem sofrido revisões e modificações, mas mantém grande parte de seus princípios inalterados.

Assim, nos dias de hoje, é explicada pela tríade: mudanças indesejáveis na função celular do endotélio vascular (que Virchow denominava de injúria vascular); desequilíbrio no sistema pró-coagulante (ativação dos fatores de coagulação) e no sistema anticoagulante (inibidor da ativação da coagulação e promotor da lise de coágulos e fibrinólise), que Virchow denominava como modificação na composição do sangue; e, finalmente, a ativação plaquetária (BLANN apud MEIS, 2007). QU

A tríade de Virchow predispõe à formação do trombo, de acordo com STEVENS E LOWE, 2002; isso ocorre da seguinte maneira:

- **Disfunção endotelial:** é um dos fatores importantes de predisposição à formação de trombos. A lesão direta ao endotélio, como a que ocorre no traumatismo e na inflamação, pode levar à trombose. O dano ao endotélio ocorre em associação com o ateroma.
- **Alterações no padrão do fluxo sanguíneo:** constituem um fator importante na causa do trombo. A estase permite que as plaquetas entrem em contato com o endotélio, e o fluxo lento impede a diluição dos componentes ativados da coagulação. A turbulência do fluxo sanguíneo pode provocar traumatismo às células endoteliais e, com a perda do fluxo laminar, proporcionar o contato das plaquetas com endotélio.
- **Alterações na coagulação potencial do sangue:** predispõem à formação de trombos. Estas alterações podem resultar de um aumento na concentração de fibrinogênio nas respostas de fase aguda. Um aumento na concentração de protrombina e fibrinogênio também podem ocorrer com terapia contraceptiva oral à base de estrógenos. A deficiência congênita dos anticoagulantes naturais proteína C, proteína S ou antitrombina III, embora rara constitui um fator predisponente à trombose. Auto-anticorpos anômalos, dirigidos aos fosfolipídeos plaquetários (anticorpos anti-fosfolipídeos) são uma causa crescentemente reconhecida de trombose arterial e venosa. Uma mutação no fator V da coagulação, denominada mutação de Leiden, torna este fator resistente à inativação e constitui um fator predisponente para trombose arterial ou venosa.

A proteína S é um importante anticoagulante natural, sintetizado pelos hepatócitos e megacariócitos, vitamina K dependente, servindo como co-fator para inativação tanto do fator V plasmático quanto plaquetário e do fator VIII (BICK apud GODOY, 2003).

A incidência da deficiência da proteína S em pacientes com trombose venosa profunda (TVP) e idade inferior a 45 anos gira em torno de 10% (GLADSON apud GODOY, 2003). A incidência anual de tromboembolismo venoso (TEV) descrita em dois estudos foi de 1,65% e 3,5% respectivamente, em pacientes com idades acima de 15 anos (SIMIONI, PABINGER apud GODOY, 2003). Outros relatam uma prevalência entre 1,5 e 13,2 (BICK apud GODOY, 2003). Em torno de 30% dos casos de tromboembolismo relacionam-se com a imobilização, cirurgia ou trauma, enquanto outros 30% ocorrem com o uso de contraceptivos orais, gravidez ou período pós-parto, uma vez que os benefícios da profilaxia nesse período de exposição são relatados.

A proteína C ativada também aumenta os níveis do ativador tissular do plasminogênio, forçando sua liberação pelo

endotélio e bloqueando o inibidor dessa liberação. Como resultado, a proteína S e a proteína C atuam como agentes fibrinolíticos e anticoagulantes e a sua deficiência pode resultar em tromboes espontâneas (SOUZA & ELIAS, 2006).

A antitrombina é o inibidor primário da trombina e também exerce efeito inibitório sobre diversas outras enzimas da coagulação, além de acelerar a dissociação do complexo fator VIIa – fator tecidual e impede sua reassociação. Devido seu papel de inibidor fisiológico da coagulação pode-se compreender porque deficiência de antitrombina são causas de trombofilias (FRANCO, 2001).

O sistema fibrinolítico é um sistema enzimático capaz de dissolver o coágulo sanguíneo (FOLSOM, 2001). A fibrinólise consiste no mecanismo de dissolução enzimática do coágulo de fibrina que se forma no local da lesão do endotélio vascular (JUHAN-VAGUE apud LIMA, 2006). A dissolução da fibrina se faz ao mesmo tempo em que o endotélio vascular se recompõe (SCAZZIOTA apud LIMA, 2006). Quando ocorre conversão do fibrinogênio em fibrina, aciona-se o mecanismo que mantém o balanço hemostático, com a conversão de plasminogênio em plasmina, para a rápida remoção da fibrina, prevenindo complicações trombóticas (MOHANTY, 2004). Como o trombo é dissolvido através do sistema fibrinolítico, pesquisadores levantaram a hipótese de que uma diminuição da atividade fibrinolítica poderia ser um fator de risco para eventos isquêmicos (THOMPSON, 1995 e VAN DER BOM apud LIMA, 2006).

No que diz respeito a anormalidades genéticas responsáveis por trombose, a primeira a ser descrita foi a deficiência de antitrombina em 1965 por Egeberg (FRANCO, 2001). Desde então numerosos estudos descreveram famílias, apresentando constelação similar de anormalidades clínicas e laboratoriais, consolidando o conceito de que deficiência de antitrombina é o fator de risco genético para trombofilias (ROSENDAAL, 1999 apud FRANCO, 2001) O padrão de herança da deficiência familiar de antitrombina é usualmente autossômico dominante, homens e mulheres sendo igualmente afetados.

A deficiência heterozigótica de antitrombina é associada a risco aumentado para trombose venosa (TV) de aproximadamente 10 vezes. Até o momento homozigose para essa deficiência ainda não foi descrita, especula-se que a mesma possa ser incompatível com a vida (FRANCO, 2001).

Na década de 1980, defeitos genéticos, resultando em deficiência de proteína C e proteína S foram reconhecidos, pela primeira vez, como causas de trombofilia familiar. Deficiências heterozigóticas de proteína C e proteína S são associadas a risco estimado para ocorrência de TV aproximadamente 10 vezes maior em comparação a indivíduos normais. Homozigose para deficiências dessas proteínas são associadas ao quadro clínico grave de púrpura fulminans neonatal, caracterizada por trombose de microcirculação, que se manifesta logo após o nascimento (FRANCO, 2001).

Vale ainda ressaltar que, embora as deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S sejam fatores de risco

independentes para trombose, em conjunto, tais anormalidades respondem por apenas 5 a 15% do total de casos de trombose em diferentes populações até então estudadas (FRANCO, 2001). Portanto, essas deficiências, isoladamente, são causas bem estabelecidas, porém relativamente raras de trombofilia.

### **EVENTOS TROMBÓTICOS E CONTRACEPTIVOS HORMONAIS**

O termo trombose refere-se à formação de uma massa anormal no lume vascular de um organismo vivo, a partir dos constituintes do sangue (COELHO, 2001).

Há vários séculos a trombose vem sendo estudada e sua importância vem aumentando ao longo dos anos; diversos autores em todas as partes do mundo fizeram suas observações clínicas e identificaram diferentes situações que precedem ou acompanham o quadro clínico da trombose.

Os eventos trombóticos (ETs) originados da tríade de Virchow, estase, lesão do endotélio e hipercoagulabilidade, podem acometer veias e artérias, principalmente nos membros inferiores. A aterosclerose e a homocisteinemia são descritas como as principais causas de trombose arterial. A hipertensão, o fluxo turbilhonar e a hiperviscosidade contribuem também para a trombose arterial. Os trombos arteriais têm como principais conseqüências a isquemia e o enfarte. A trombose venosa ocorre em condições de fluxo lento, onde está favorecida a estase. Uma redução generalizada do tônus venoso parece ser um importante fator etiológico da TV nas grávidas e nas mulheres que tomam contraceptivos orais (COELHO, 2001).

A TV é uma ocorrência grave podendo evoluir para embolia pulmonar, com uma incidência média de morte de mais de um caso por mil pessoas por ano, sendo que quase 25% dos casos desta doença apresentam-se como morte súbita (SILVERSTEIN, 1998).

BRASILEIRO (2006) explica que a trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores tem quadro clínico variável, dependendo da extensão da trombose e da veia atingida. O quadro clínico local pode trazer desconforto importante para o paciente, tais como: edema, dor e aumento de temperatura, às vezes, até com risco de necrose e perda do membro, como nos casos de flegmasia cerulea dolens, em que há um comprometimento grave de todo o sistema venoso do membro dificultando a perfusão deste.

A sintomatologia clínica pode ser atípica sem sinais evidentes, porém algumas vezes o paciente se queixa de dores intensas na região comprometida, com edema difuso, cianose local e impotência funcional. Apenas 20% das TVP apresentam essa sintomatologia. Na maioria das vezes os sintomas podem ser provocados por testes clínicos indicativos: 1) dor à pressão na face interna da coxa (m. sartório e *gracilles*); 2) dor à pressão na face posterior do tornozelo; 3) dor à pressão na musculatura plantar; 4) dor à pressão na panturrilha; 5) dor à flexão dorsal do pé. (ALBUQUERQUE, 1996)

O estado trombótico pode ser de etiologia hereditária ou adquirida. Dentre o adquirido está o uso de anticoncepcionais orais (AO). Segundo MURAD, 1983 muitos trabalhos têm mostrado aumento de 4 a 8 vezes na incidência de tromboflebite e tromboembolismo, em pacientes em uso de contraceptivo.

BERAL, 1999 afirma que os contraceptivos hormonais orais são usados por mais de 200 milhões de mulheres desde sua introdução na prática médica. Os AO podem ser combinados (estrógenos + progestógenos), mono-, bi- e trifásicos, apresentando eficácia de 99,9% e efetividade de 97 a 98%. Podem ainda só conter progestógeno (minipílulas), então com eficácia de 99% e efetividade de 96 a 97,5%. Os combinados são ditos monofásicos quando as mesmas concentrações de estrógeno e progestógeno estão presentes em todos os comprimidos da cartela. Preparações bi- e trifásicas contêm duas ou três variações na concentração dos comprimidos, ao longo de 21 dias de uso (WANNMACHER, 2003).

Os contraceptivos orais combinados (COCs) são classificados de acordo com a quantidade de estrógeno presente em cada comprimido em: a) COCs de 1ª geração: com 50 µg ou mais de etinilestradiol; b) COCs de 2ª geração: com 30 ou 35 µg de etinilestradiol e c) 3ª geração: com 30 µg ou menos de etinilestradiol. (KEMMEREN et al., 2001)

Em relação aos AO, mantém ainda a polêmica sobre a associação de TEV ao uso dos chamados representantes da 3ª geração (O'BRIEN e DRIFE apud WANNMACHER, 2001). Em outubro de 1995, o *British Committee on Safety of Medicines* divulgou os resultados preliminares de um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS) acerca do risco de TEV (casos hospitalares de TVP e embolia pulmonar) em usuárias de AO, o qual mostrou quatro vezes maior em comparação às não-usuárias.

Usuárias de AO de 3ª geração apresentaram o dobro do risco de tromboembolismo quando comparadas às usuárias de anticoncepcionais orais de 2ª geração (WANNMACHER, 2001). O excesso de risco também foi demonstrado em uma metanálise por KEMMEREN et al., 2001.

Nas últimas décadas, o desenvolvimento dos AO evoluiu para diminuição das doses de estrogênio e progestagênio, baseando-se no fato de que doses mais baixas estão associadas a menor incidência de alterações metabólicas e de efeitos adversos. Foram empregados novos progestagênios, gestodeno e desogestrel, pois como agentes com maior seletividade na ação progestagênica podem garantir eficácia contraceptiva e controle de ciclo quando associados a doses mais baixas de etinilestradiol (NEVINNY-STICKET e WILDE apud BARACT et al, 1998)

Muitos trabalhos têm mostrado aumento de 4 a 8 vezes na incidência de tromboflebite e tromboembolismo, em pacientes em uso de contraceptivos. (MURAD, 1983).

O aumento da incidência de trombose deve-se à ação do estrogênio na coagulabilidade sanguínea, associada à lesão vascular (MURAD, 1983, BONNAR, 1987 e VIEIRA,

2007). Segundo SANTOS, 2003; o exato mecanismo através do qual os estrógenos atuam promovendo ativação da coagulação ainda não está elucidado.

Existem evidências de que o etinilestradiol induz alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com aumento da geração de trombina, ocorre também aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, fatores VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina), produzindo um efeito pró-coagulante leve (MAMMEN, 2000 e ROSENDAAL, 2005). Estes efeitos são mais claramente observados em testes que avaliam globalmente a hemostasia, que mostram resistência adquirida à proteína C (marcador de resistência à ação do anticoagulante natural – proteína C) e aumento de geração de trombina (ROSENDAAL, 2005).

A ação estrogênica sobre as plaquetas se faz de maneira direta: aumento de plaquetas, e indireta: o aumento de fosfolipídios favorece a agregação plaquetária e a liberação do fator plaquetário 3 (FP3), implicado como o principal responsável pela hipercoagulabilidade que ocorre com o uso do contraceptivo (MURAD, 1983).

As alterações nos parâmetros hemostáticos observadas em usuárias de COCs têm sido atribuídas às doses de estrogênio contidas nesses medicamentos (BONNAR, 1987). A fim de diminuir esses efeitos, nas formulações mais recentes, os chamados contraceptivos de 3ª geração, as doses de etinilestradiol foram reduzidas de 100 para 30 ou 20 µg. (QUEHENBERGER e ABBATE apud FERREIRA, 2000)

O uso de contraceptivo com baixo teor de estrogênio (< 50 µg) diminuiu em cerca de 25% a incidência de tromboembolismo, sendo que essas alterações da coagulabilidade reverteram ao normal após nove meses de abandono da droga. (MURAD, 1983).

Inicialmente, achava-se que a trombose era resultado apenas da dose de estrogênio utilizado. Porém, em 1995, demonstrou-se que COCs contendo progestagênios de terceira geração (gestodeno, desogestrel) associavam-se a um risco duas vezes maior de trombose do que os contraceptivos orais (CO) que continham progestagênios de segunda geração (levonorgestrel) (VIEIRA, 2007).

De acordo com a avaliação feita por VIEIRA, 2007; quanto mais efeito androgênico (ou menos poder estrogênico) tem o progestagênio associado ao etinilestradiol, menor o risco de trombose a que esse COC está associado. Assim, os COCs com levonorgestrel têm menor risco para TV do que aqueles com desogestrel ou gestodeno, uma vez que esses últimos são menos androgênicos que o primeiro.

Os progestagênios podem elevar o fator VII e diminuir a via inibidora do fator tissular, aumentando o risco de tromboembolismo, além de favorecer a agregação plaquetária (BLADBJERG apud CAMPIOLO & MEDEIROS, 2003).

Contraceptivos com progestagênios 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 coa-

gulação e níveis mais baixos de antitrombina e de proteína S, quando comparados a contraceptivos contendo progestagênios de segunda geração. Outro achado é que a fibrinólise é menos acentuada nas usuárias desses contraceptivos (VIEIRA, 2007).

Estudos com contraceptivos orais contendo somente progestágeno apontaram que esse tipo de preparação produz efeitos favoráveis sobre a hemostasia, mostrando-se uma boa opção como método contraceptivo para mulheres com história familiar ou pessoal de doença tromboembólica venosa (WINKLER apud FERREIRA, 2000). Outros estudos revelaram que esse tipo de formulação parece afetar os parâmetros hemostáticos de maneira mais moderada, e seu uso não leva a um risco aumentado de trombose (FERREIRA, 2000).

Acredita-se que os episódios de TV sejam multicausais pela combinação de predisposição genética com fatores ambientais (puerpério, viagem prolongada, uso de COCs, obesidade, etc.) (VIEIRA, 2007). Assim é que trabalhos britânicos mostraram que a incidência de trombose chega até ser três a quatro vezes maior e que quando se associavam mais de um fator como fumo e anticoncepcionais ou sedentarismo a incidência atingia de dez a quinze vezes mais (SIQUEIRA, 2002).

Em testes laboratoriais estarão alterados: retração do coágulo e tempo de coagulação encurtados, antitrombina diminuída, tempo de tromboplastina diminuído, diminuição da atividade anti-inibitória do fator X, diminuição da atividade fibrinolítica do plasma com elevação dos derivados do fibrinogênio de alto peso molecular, produtos de degradação do fibrinogênio e da fibrina diminuídos (MURAD, 1983).

Os AO apresentam efeitos benéficos sobre a saúde, aliviando dismenorréia, mastodinia e tensão pré-menstrual, diminuindo a incidência de hiperplasia e neoplasia endometriais, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, endometriose, doença fibrocística benigna de mama, cistos funcionais e câncer de ovário, melhorando acne e hirsutismo e protegendo de câncer de endométrio e ovários dentro de seis meses de uso (WANNMACHER, 2003).

Normalmente, os eventos tromboembólicos ocorrem dentro do primeiro ano de uso dos contraceptivos hormonal, especialmente após o quarto mês do início do uso. Porém, após um ano, o tempo de uso dos COCs não altera o risco para TV, não havendo dessa forma, risco acumulado com o passar dos anos. Assim, trocas desnecessárias de contraceptivos hormonal combinados podem elevar o risco para TV em cada troca (VIEIRA, 2007).

## CONCLUSÕES

Os estudos analisados indicam alterações na hemostasia ocasionadas pelo uso de CO levando a complicações tromboembólicas. Além dessas alterações fatores como idade, índice de massa corporal, tabagismo, sedentarismo, histórico familiar devem ser levados em conta.

Uma anamnese cuidadosa prévia por parte do prescriptor, buscando identificar fatores que diagnostiquem o risco de trombose é muito importante, já que os testes laboratoriais são inviáveis devido ao alto custo.

Como prática farmacêutica a assistência/acompanhamento das usuárias de contraceptivos orais é fator de identificação do desenvolvimento de trombofilias, principalmente nos quatro primeiros meses da farmacoterapia, detectando se o problema está relacionado ao medicamento utilizado, bem como orientando o retorno ao prescriptor. Por ser uma patologia que tem alto risco de mortalidade, quanto antes feito o diagnóstico maior serão as chances de reversão e sobrevida da paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBUQUERQUE H P.C.; VIDAL, P C. Trombose venosa profunda: revisão dos conceitos atuais. Rev Bras Ortop v. 31, n.10, p. 851-856, 1996.
- BARACAT, E C.; et al. Avaliação da Tolerabilidade e do controle de Ciclo de Dois Contraceptivos Oraís de Baixa Dose: Estudo Comparativo Aberto. Rev Bras de Ginecol e Obstet, v. 20, n. 5, p. 273-280, 1998.
- BARUZZI, A. C. A., et. al. Trombose Venosa Profunda: Profilaxia. Arq Bras Cardiol, v. 67, n.3, p.215-218, 1996.
- BERAL, V. ET AL. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of 46000 women from Royal College of General Practitioners oral contraception study. BMJ, [S.I], n.318, p.96-100, 1999.
- BONNAR, J. Coagulation effects of oral contraception. Am. J. Obstet. Gynecol., v.157, n.4, p.1042-8, 1987.
- BRASIL. MINISTERIO DA SAUDE. Doenças crônicas não transmissíveis. Disponível em:[http://dtr2001.saude.gov.br/as/cnhd/dados/doen\\_cronico\\_nao\\_transm/feminino/brasil/dados\\_2000f.htm](http://dtr2001.saude.gov.br/as/cnhd/dados/doen_cronico_nao_transm/feminino/brasil/dados_2000f.htm). Acesso em: 28 março 2008.
- BRASILEIRO, A. L., et. al. Prevenção da Trombose Venosa Profunda no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. In: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E, editores. Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003. Disponível em: <http://www.lava.med.br/livro>. Acesso em 27 março 2008.
- CARLOS, M M L, FREITAS P D F S. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. Acta Veterinaria Brasileira, v.1, n.2, p.49-55, 2007.
- COELHO, T H; MOREIRA, A L. Função Hemostática e sua Avaliação – Texto de Apoio. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto: Porto, 2001.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. Patologia, Bases Patológicas das Doenças. 7 ed. São Paulo: Elsevier, 2005. cap.4.p.137-142.
- ENGELHORN, A. L. V., et. al. Profilaxia da trombose venosa profunda – estudo epidemiológico em um hospital escola. J Vasc Br v.1, n.2, p.97-102, 2002.
- FERREIRA, A.C.P et al. Efeitos do contraceptivo oral contendo 20µg de etinilestradiol e 150 µg de desogestrel sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.22, n.2, p. 77-87, 2000.
- FOLSOM AR, ALEKSIC N, PARK E et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary artery disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol v.21, p.611-617, 2001.
- FRANCO RF. Trombofilias hereditárias. Medicina, Ribeirão Preto, v.34, p.248-257.2001.
- FRASER E. P., GEDDES C. C., ALIJOTAS-REIG J., CASTIGLIONE T. F., NAINA H. V., QUEVEDO F. J., TAPSON V. F. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med v.358, p.2744-2746, 2008.
- GODOY, JMP et al, Trombose venosa profunda: prevalência da deficiência da proteína S e a interferência da coagulação oral. Rev. bras. hematol. hemoter. v.25, n.4, p.219-222, 2003.
- HARKER, L A.; et al. Manual Merck de Informação Médica – Saúde para a Família. Seção 3, cap. 30. Versão online disponível em URL: [http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual\\_Merck/mm\\_sec3\\_30.html#section\\_2](http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual_Merck/mm_sec3_30.html#section_2). Acesso em 28 março 2008.
- INFO Project. Center for Communication Programs, The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Population Reports – Uso de anticoncepcionais. Disponível em :[http://www.bibliomed.com.br/Bibliomed/journals/Population/erieM\\_n17/M17\\_original/05.htm](http://www.bibliomed.com.br/Bibliomed/journals/Population/erieM_n17/M17_original/05.htm). Acesso em 27 maio 2008.
- JUNQUEIRA L.C. & CARNEIRO J. Histologia Básica, 9 ed.Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.256, 1999.
- KEMMEREN, JM; ALGRA, A; GROBBEE, DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ, v. 323, n.7305, p.131-4, 2001.
- LIMA, LM et al. Lipoproteína(a) e inibição da fibrinólise na doença arterial coronariana Rev. bras. hematol. hemoter. v.28, n.1, p.53-59, 2006.
- MAMMEN, EF. Oral contraceptive pills and hormonal replacement 8. therapy and thromboembolic disease. Hematology Oncol Clin North Am. v.14, n.5, 1045-59, 2000.
- MEIS, E R, LEVY, A. Câncer e trombose: uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Cancerologia v.53, n.2, p.183-193, 2007.
- MOHANTY D, GHOSH K, KHARE A et al. Thrombophilia in coronary artery disease: A double jeopardy. Indian J Med Res v.120, p.13-23, 2004.
- MONTEIRO, E. L. C. Trombose Venosa Profunda Diagnóstico e Prevenção. Universidade Federal de Minas Gerais. Disponível em URL: <http://www.geocities.com/trabalhosmedicina/TROMBOSEVENOSAPROFUNDA.doc>. Acesso em 28 março 2008.
- MURAD, V. Anticoncepcionais orais e complicações cardiovasculares. Arq. Bras. Cardiol. 40/3 215-221 – Março,1983.
- OLIVEIRA, A. B., et. al. Obstáculos da atenção farmacêutica no Brasil. Rev Bras Cien Farm, v.41, n. 4, 2005.

- PASCHOA, A. F., et. al. Trombose venosa profunda como complicação da escleroterapia química no tratamento de telangiectasias dos membros inferiores. *J Vasc Br* v.4, n.4, p.383-6. 2005.
- RAMOS, S. P. Pílulas Anticoncepcionais. *Saúde da Mulher*, 2008. Disponível em URL: <http://www.gineco.com.br/pilula.htm>. Acesso em 28 março 2008.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 4.ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.p.371-373.
- ROSENDAAL FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* v.353, p. 1167-1173, 1999. apud FRANCO RF. Trombofilias hereditárias. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.34, p.248-257, 2001.
- ROSENDAAL, FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, 9. and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. p.1-12, 2005.
- SANTOS, M. E. R. C. Terapia de reposição hormonal e trombose. *J Vasc Br* v.2, n.1, p.17-22, 2003.
- SBACV-RJ (Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular – Regional RJ). Trombose Venosa Profunda (TVP). Disponível em URL: <http://www.sbacvrj.com.br/aude-Vascular/TVP.htm>. Acesso em 28 março 2008.
- SILVERSTEIN MD; et all. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. v.158, p.585-93, 1998.
- SIQUEIRA, C. Trombose na mulher. *Rev. SOCERJ*, v.XV, n.1., p.34-38, 2002.
- SOUZA, M H L. & ELIAS, D O. *Fundamentos da circulação extracorpórea*. 2ª ed. Centro Editorial Alfa: Rio de Janeiro; 2006. p.666.
- STEVENS, A; LOWE, J. *Patologia*. 2 ed. Manole: Barueri, 2002, p.156.
- THOMPSON SG, KIENAST J, PYKE SDM et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Eng J Med* v.332, p.635-641, 1995.
- VIEIRA, C S; OLIVEIRA, L C; SA, M F S. Hormônios femininos e hemostasia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v.29, n.10, 2007.
- WANNMACHER, L. *Anticoncepcionais Oraís: o que há de novo*. OPAS: Brasília, 2003.

## TALIDOMIDA: AÇÃO SOBRE A HANSENÍASE

NILSON MARQUES SILVA JUNIOR<sup>1</sup>  
RAQUEL JOANE RODRIGUES<sup>2</sup>

1. Farmacêutico-Bioquímico, discente de pós-graduação do curso de Farmacologia da Universidade Federal de Lavras, UFLA-MG.
2. Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Bioquímica e Imunologia, Curso de Farmacologia, Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras, UFLA, Lavras, MG.

Autor responsável: N.M.S.Junior.  
E-mail: nilsonmsj@hotmail.com

### INTRODUÇÃO

A hanseníase é doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria intra-celular obrigatória, com período de incubação prolongado, amplo espectro de manifestações clínicas de evolução crônica, afetando principalmente pele e nervos periféricos. Merecem menção as revisões recentes dos aspectos clínicos, da imunologia e de quimioterapia na hanseníase por especialistas nacionais.<sup>9</sup>

A endemia hanseníase apresenta-se, na virada do milênio, no limiar da sua eliminação como problema global de saúde pública. O Brasil é o único país da América Latina onde a doença não foi eliminada.<sup>9</sup>

Entre os 122 países considerados endêmicos na década de 80, a hanseníase permanece endêmica nesse final de

milênio em 24 países, tendo sido postergada para 2005 a eliminação global da hanseníase. A Índia e o Brasil encontram-se classificados entre os países com maiores prevalências da doença e, respectivamente, com 537.956 e 42.055 casos incidentes em 2000.<sup>9</sup>

A hanseníase persiste como problema de saúde pública, e episódios reacionais são vistos com frequência antes, durante e após a Poliquimioterapia. Entre os diversos medicamentos utilizados para o tratamento da hanseníase, destaca-se a talidomida. Esse fármaco foi utilizado por muitos anos como sedativo-hipnótico, tornando-se o mais vendido na Alemanha Ocidental para o tratamento da insônia.<sup>1</sup>

A hanseníase ou lepra é uma infecção, causada pelo *mycobacterium leprae*, que acomete predominantemente a pele e os nervos periféricos e está dividida em três tipos: