



Revista Eletrônica Acervo Médico

A influência dos contraceptivos hormonais no desenvolvimento de acidente vascular cerebral isquêmico e outros fenômenos tromboembólicos

The influence of hormonal contraceptives on the development of ischemic stroke and other thromboembolic phenomena

La influencia de los anticonceptivos hormonales en el desarrollo de un derrame cerebral tromboembólico y otros fenómenos tromboembólicos

Mariana Lauar Sarmiento Vaz Gonçalves^{1*}, Matheus Araújo Castro¹, Joyce Lopes Pinto Maciel².

RESUMO

Objetivo: Coletar as principais evidências que indicam risco aumentado de ocorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico e outros fenômenos tromboembólicos em usuárias de contraceptivos hormonais.

Revisão bibliográfica: O etinilestradiol está relacionado ao aumento dos fatores pró-coagulantes e redução dos inibidores naturais da coagulação, enquanto acredita-se que os efeitos dos progestágenos sejam mais discretos e variáveis. A administração de contraceptivos por via transdérmica pode resultar em maior risco de AVC, mas ainda há estudos contraditórios; outras vias de administração não foram associadas ao aumento desse risco. Há evidências que o risco de AVC é maior nos primeiros 3 meses do uso de Contraceptivos Orais Combinados (COCs), mas não há aumento de risco decorrente do uso prévio de anticoncepcionais hormonais. Os principais fatores que aumentam o risco de AVC quando associados aos contraceptivos hormonais são hiperlipidemia, tabagismo e enxaqueca com aura. **Considerações finais:** O etinilestradiol tem papel central no estabelecimento do risco aumentado de AVC pelo uso de contraceptivos hormonais, e é bem consolidada a influência dos fatores associados como hiperlipidemia e tabagismo no aumento desse risco. Entretanto, são necessários mais estudos para elucidar a influência dos progestágenos e da via de administração no risco de fenômenos tromboembólicos.

Palavras-chave: AVC isquêmico, AVC trombótico, Contracepção hormonal, Embolia e trombose.

ABSTRACT

Objective: To collect the main evidence regarding an increased risk of ischaemic stroke and other thromboembolic events related to the use of hormonal contraceptives. **Bibliographic review:** Ethinylestradiol is related to an increase in procoagulant factors and a reduction in natural inhibitors of coagulation, while it is believed that the effects of progestagens are more discreet and variable. The transdermal application of contraceptives may result in higher risk of stroke, however some studies are contradictory; other routes of administration were not linked with any risk increase. There is evidence that the risk of stroke is higher in the first 3 months of contraceptive usage, but there is no risk increase for previous use. The main factors that increase the risk of stroke when associated with use of hormonal contraception were hyperlipidemia, tabagism and migraine with aura. **Final considerations:** Ethinylestradiol has a main role in establishing increased risk of stroke related to hormonal contraception, and the influence of factors such as hyperlipidemia and tabagism

¹ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte – MG.

² Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte – MG.

is well consolidated. However, more studies are needed regarding the influence of progestagens and the different routes of administration in the risk of thromboembolic events.

Key words: Ischemic stroke, Thrombotic stroke, Hormonal contraception, Embolism and thrombosis.

RESUMEN

Objetivo: Recoger las principales evidencias que indican un aumento del riesgo de ictus isquémico y otros fenómenos tromboembólicos en usuarias de anticonceptivos hormonales. **Revisión de la literatura:** El etinilestradiol se relaciona con un incremento de los factores procoagulantes y una reducción de los inhibidores naturales de la coagulación, mientras se cree que los efectos de los progestágenos son más discretos y variables. La administración de anticonceptivos transdérmicos puede resultar en un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, pero todavía hay estudios contradictorios; otras vías de administración no se asociaron con un mayor riesgo. Existe evidencia de que el riesgo de accidente cerebrovascular es más grande en los primeros 3 meses de uso de anticonceptivos orales combinados, pero no existe un mayor riesgo por el uso previo de anticonceptivos hormonales. Los principales factores que incrementan el riesgo de ictus cuando se asocian a anticonceptivos hormonales son la hiperlipidemia, el tabaquismo y la migraña con aura. **Consideraciones finales:** El etinilestradiol juega un papel central en el establecimiento del incremento del riesgo de ictus por el uso de anticonceptivos hormonales. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar la influencia de las progestinas y la vía de administración bajo el riesgo de eventos tromboembólicos.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular isquémico, Accidente cerebrovascular trombótico, Anticoncepción hormonal, Embolia y trombosis.

INTRODUÇÃO

Os contraceptivos hormonais foram inicialmente desenvolvidos na década de 1960 nos Estados Unidos, sendo fruto de estudos realizados desde o início do século XX. O desenvolvimento desse grupo de fármacos obteve grande aprovação tanto em seu país de origem quanto na Europa e no Brasil, pois foi o primeiro capaz de prevenir, com alta eficiência, a gravidez em suas usuárias (SANTANA JR e WAISSE S, 2016). Pode-se notar, inclusive, que tal aprovação perdura até os dias atuais, pois cerca de 25% da população feminina brasileira utiliza contraceptivos hormonais, fazendo deles o método de contracepção reversível mais utilizado no país (BRITO MB, 2011).

Atualmente, os contraceptivos hormonais podem ser aplicados por meio de vias de administração distintas, como a oral, injetável mensal, vaginal e a transdérmica, podendo se apresentar em combinações hormonais ou até mesmo serem compostos por um único hormônio isolado. Mais especificamente, pode-se dizer que os contraceptivos hormonais são constituídos pela associação entre um estrogênio e um progestagênio ou apenas por um progestagênio isolado (BRITO MB, 2011). Seguindo essa formulação, o método de contracepção hormonal mais popularizado no mundo consiste nos Contraceptivos Orais Combinados (COCs), sendo que, até o momento existem quatro diferentes gerações desses anticoncepcionais disponíveis no mercado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A primeira geração de COCs é caracterizada por apresentar pílulas constituídas por 50µg de estrogênio e 50µg de progestagênio, sendo que seu uso está mais fortemente associado ao aumento do risco de desenvolvimento de embolia pulmonar, trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio e Acidente Vascular Cerebral (AVC). Após vários estudos feitos com o intuito de descobrir o componente da pílula responsável por facilitar a ocorrência desses eventos clínicos, concluiu-se que esse consiste no componente estrogênico, estando o progestagênio mais relacionado ao metabolismo de lipídeos e carboidratos e não tanto à ocorrência de fenômenos tromboembólicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

No estudo de Lima ACS, et al. (2017) é inclusive mencionado que pesquisas que avaliaram o risco de AVC entre usuárias de métodos contraceptivos exclusivamente compostos por progestagênios, tanto injetáveis quanto orais, mostraram que tais medicamentos não aumentam o risco da ocorrência desse evento clínico. Com o objetivo de solucionar esse problema, foram desenvolvidas novas pesquisas responsáveis pela criação da segunda geração de COCs. Tal geração é formada por pílulas contendo de 30 a 35µg de estrogênio e um

progestagênio (geralmente o levonorgestrel), sendo que obteve grande sucesso ao reduzir o risco de desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos como o AVC, tromboembolismo venoso e embolia pulmonar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Posteriormente, foram desenvolvidos os COCs de terceira geração, abarcando pílulas que contém de 20 a 30µg de estrogênio além de um progestagênio, sendo esse o desogestrel, gestodeno ou norgestimato (MAMMEN EF, 2000). Já as pílulas de quarta geração, criadas de forma subsequente, começaram a ser utilizadas na Europa no ano 2000 e são atualmente as mais novas lançadas no mercado, possuindo em sua composição 30µg de estrogênio e 3µg de um progestagênio denominado drospirenona (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Nos últimos anos, levantou-se a discussão sobre o impacto que os contraceptivos hormonais, incluindo os COCs, teriam no desenvolvimento de quadros de AVC isquêmico, uma comorbidade grave que pode resultar em declínio da função cerebral com deficiências transitórias e permanentes de fala e movimento. Em essência, o AVC isquêmico é caracterizado por um processo de isquemia cerebral resultante de uma obstrução das artérias cerebrais. Classicamente, tal obstrução é oriunda da ruptura de uma placa aterosclerótica ou da embolização de um trombo de outras regiões do corpo que se aloja na vasculatura cerebral, geralmente na região da bifurcação carotídea intracraniana ("T carotídeo") ou na artéria cerebral média. Nesse cenário, a hipótese elaborada é a de que, por gerarem um estado pró-trombótico e pró-inflamatório, os contraceptivos hormonais aumentam risco de ocorrência de AVC isquêmico (ROACH R, et al., 2015).

O objetivo deste artigo foi coletar e exibir as principais evidências que indicam haver um risco aumentado de ocorrência de AVC isquêmico e de outros fenômenos tromboembólicos em usuárias de contraceptivos hormonais. Além disso, tal artigo se propôs a comparar o risco desses eventos de acordo com a via de administração e tempo de uso dos contraceptivos hormonais, assim como a explorar os fatores que aumentam o risco de AVC quando associados à contracepção hormonal. Em última instância, o trabalho também teve como finalidade explorar vantagens e desvantagens do uso da contracepção hormonal.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mecanismos bioquímicos e fisiopatológicos

Os contraceptivos hormonais atuam diretamente sobre o sistema de coagulação sanguínea, induzindo alterações significativas em alguns fatores de coagulação importantes. De forma geral, sabe-se que o etinilestradiol, principal componente estrogênico dos COCs, é responsável por provocar o aumento da geração de trombina, fibrinogênio e dos fatores de coagulação VII, VIII, IX, XII e XIII no organismo, ao mesmo tempo que reduz a concentração dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina) no sangue, o que resulta em um efeito pró-coagulante que tende a favorecer o desenvolvimento de trombos venosos (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO), 2016).

Ademais, os COCs promovem a diminuição dos níveis do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), o que gera um efeito pró-coagulante no organismo, embora a relevância clínica deste último mecanismo na ocorrência de fenômenos tromboembólicos ainda não esteja bem esclarecida (MAMMEN EF, 2000). Vale ressaltar que a atividade do sistema de coagulação é regulada pelo sistema inibidor antitrombina e pelo sistema da proteína C e da proteína S, sendo que todos esses inibem o processo de coagulação sanguínea quando ativados. Os COCs diminuem os níveis de antitrombina e da proteína S no sangue e aumentam a resistência à proteína C, gerando um efeito pró-coagulante que se soma aos previamente descritos, aumentando o risco de ocorrência de fenômenos tromboembólicos (FERREIRA LF, 2019).

O efeito do progestagênio dos contraceptivos hormonais sobre a coagulação ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que seja mais discreto e semelhante ao do etinilestradiol (FEBRASGO, 2016). Até o momento, o que se sabe é que os progestagênios apresentam a capacidade de se ligar tanto aos receptores de progesterona quanto aos de outros esteróides, como androgênios, glicocorticoides, estrogênios e

mineralocorticoides, sendo que tal capacidade varia de acordo com o tipo de progestagênio do contraceptivo e pode representar um fator de risco para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos (BRITO MB, 2011).

Atualmente, sabe-se que o risco aumentado de AVC isquêmico em usuárias de contraceptivos hormonais está relacionado a todos os mecanismos supracitados, pois eles favorecem a formação de trombos que podem sofrer embolização, levando o êmbolo a se alojar na circulação sanguínea cerebral, o que gera a patologia em questão. Além das alterações trombogênicas, vale ressaltar que os COCs promovem alterações endoteliais que resultam em quadros de vasoespasmo e proliferação vascular anormal, favorecendo o aparecimento de hipertensão arterial sistêmica e aterosclerose, ambos fatores de risco importantes para o AVC isquêmico e hemorrágico (LIMA ACS, et al., 2017).

Em última instância, é importante mencionar que alguns estudos defendem que os COCs constituídos por progestagênios de terceira geração (gestodeno/desogestrel) estão associados a um risco maior de desenvolvimento de AVC e de trombose venosa quando comparados aos de segunda geração (levonorgestrel) (LIMA ACS, et al., 2017). A explicação para esse dado é que os COCs de terceira geração promovem o desenvolvimento de uma resistência mais pronunciada à proteína C e estão relacionados a níveis mais baixos de anticoagulantes naturais, facilitando, portanto, a ocorrência de fenômenos tromboembólicos (BRITO MB, 2011).

Risco associado à via de administração

Os contraceptivos hormonais podem ser administrados por via oral, por preparação transdérmica ou por meio do anel vaginal, considerado uma via transmucosa. Atualmente, a maioria dos estudos sugere que não há grande diferença de risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso quando comparamos o uso do anel vaginal ao uso de COCs. Em contrapartida, quando comparamos o risco de desenvolvimento desse fenômeno entre o uso de adesivo transdérmico e o uso de COCs, ainda são encontradas controvérsias. De modo mais simples, pode-se dizer que existem pesquisas que não apontam diferença no risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso entre usuárias de adesivo transdérmico e usuárias de COCs contendo norgestimato e levonorgestrel, mas outras afirmam que existe um risco maior de ocorrência desse evento em usuárias de adesivo transdérmico (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM), 2017).

No que tange ao risco de ocorrência de AVC, o estudo de Lidegaard O, et al. (2012) concluiu que esse é de 3,15 em usuárias de adesivo anticoncepcional e de 2,49 nas usuárias de anel vaginal, indicando, portanto, maior proteção pelo uso do anel. Vale ressaltar ainda que o sistema injetável combinado aparentemente não apresenta relação com o aumento do risco de desenvolvimento de AVC, assim como os métodos hormonais compostos exclusivamente por progestagênios (LIMA ACS, et al., 2017).

Segundo o estudo de Marnach ML, et al. (2013), uma alternativa para a contracepção de mulheres com risco de fenômenos tromboembólicos elevado consiste no uso de métodos anticoncepcionais não hormonais, como o dispositivo intra-uterino de cobre, diafragma, capuz cervical, preservativos ou esterilização, visto que esses métodos contraceptivos aparentemente não aumentam o risco de tromboembolismo pulmonar.

Fatores de risco associados ao AVC e relação com a contracepção hormonal

De forma geral, o risco de ocorrência de AVC em usuárias de contraceptivos hormonais sistêmicos depende dos fatores de risco cerebrovasculares que essas mulheres já apresentavam ou desenvolveram ao longo do uso do medicamento (CORREIA PN, et al., 2021). Tais fatores incluem enxaqueca com aura, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, obesidade e sedentarismo (LIMA ACS, et al., 2017).

No estudo de Correia PN, et al. (2021), a hiperlipidemia foi associada diretamente ao aumento do risco de AVC e de infarto agudo do miocárdio em usuárias de contraceptivos hormonais sistêmicos. Embora o rastreamento de rotina do perfil lipídico não seja indicado para mulheres em uso dessa forma de contracepção, caso sejam detectados níveis de LDL acima de 160 mg/L ou múltiplos fatores de risco cardiovascular, o uso de contraceptivos hormonais não deve ser proposto para a paciente. Mesmo assim, vale ressaltar que

segundo Marnach ML, et al. (2013) o risco de infarto do miocárdio pelo uso de contraceptivos hormonais combinados aparenta ser menor em mulheres saudáveis em idade reprodutiva.

O estudo de Farley TMM, et al. (1998) relata que mulheres portadoras de hipertensão arterial que utilizam contraceptivos orais combinados possuem mortalidade cardiovascular substancialmente maior que as não usuárias desses medicamentos, o que reforçado pelos estudos mais atuais sobre o tema. Vale ressaltar que esse risco de mortalidade aumenta substancialmente se a mulher apresentar idade entre 40 e 44 anos, devido aos fatores de risco adicionais que grande parte das usuárias apresenta nessa faixa etária.

No estudo revisional de Lima ACS, et al. (2017) é citado que o estudo de Lidegaard O, et al. (2012) demonstrou que mulheres que fumam mais de 10 cigarros ao dia e usam COCs possuem 8,57 mais chances de terem um quadro de AVC, enquanto as não fumantes têm chance aumentada de apenas 3,1, o que coloca o tabagismo como outro potencializador do efeito trombótico da contracepção hormonal.

No estudo de Tietjen G e Maly EF (2020) é mencionado que usuárias de contraceptivos hormonais que apresentam histórico de enxaqueca com aura possuem risco até 6 vezes maior de desenvolverem de AVC isquêmico em comparação com mulheres sem nenhum fator de risco para o fenômeno tromboembólico citado.

Como esse risco está predominantemente associado à presença de etinilestradiol nos contraceptivos hormonais, a Federação Europeia de Cefaleias recomenda que mulheres portadoras de enxaqueca com aura que estejam à procura de métodos contraceptivos deem preferência aos métodos não hormonais, como dispositivos intrauterinos de cobre e preservativos, ou a contraceptivos à base exclusivamente de progestagênios (SACCO S, et al., 2017).

Existem evidências, inclusive, de que o uso de pílulas compostas apenas por progestagênios reduz a frequência, intensidade dos sintomas e necessidade de uso de analgésicos em pacientes com enxaqueca, o que as torna mais preferíveis em relação aos COCs (TIETJEN G e MALY EF, 2020).

É importante ter em mente que, como apontado na revisão de Ornello R, et al. (2020), doses baixas de estrogênio em pacientes com enxaqueca já são suficientes para aumentar do risco de AVC isquêmico, ou seja, o uso de contraceptivos hormonais combinados não aparenta ser uma boa opção para esse perfil de paciente, mesmo os com doses estrogênicas reduzidas. Ainda segundo dados desse estudo, observa-se um risco de AVC isquêmico ainda mais elevado em usuárias do contraceptivo com idade entre 35 e 49 anos, em tabagistas e em mulheres nas quais os episódios de migrânea forem frequentes.

Tempo de uso da contracepção hormonal e influência em fenômenos tromboembólicos

Atualmente, alguns estudos mostram que o risco de ocorrência de tromboembolismo venoso é maior nos primeiros 3 meses de uso dos COCs, podendo chegar a um aumento máximo de risco de 13 vezes. Além disso, pode-se afirmar que tal risco persiste no primeiro ano de uso do fármaco, mas que, após esse período, ele tende a diminuir (DULICEK P, et al., 2018).

No estudo de Lima ACS, et al. (2017), são apontadas várias pesquisas que demonstram não haver relação entre o tempo de uso dos COCs no passado e aumento de risco de ocorrência de AVC agora. No entanto, é apontado que mulheres em atual uso de anticoncepcionais hormonais apresentam maior risco de ocorrência de AVC hemorrágico do que as que cessaram seu uso há 5 ou mais anos.

Vantagens da contracepção hormonal

Embora aumente o risco de fenômenos tromboembólicos, o uso dos COCs pode acarretar diversos benefícios para a população feminina, superando, inclusive, os possíveis malefícios advindos do uso deste método contraceptivo. Dentre tais benefícios pode-se destacar a preservação da densidade mineral óssea, redução dos sintomas da asma, prevenção contra hiperplasia endometrial, prevenção contra câncer de cólon/reto e redução da incidência de doenças benignas da mama. O benefício mais importante dos contraceptivos hormonais, no entanto, é a redução do risco de desenvolvimento de câncer de ovário. Alguns apontam que a redução desse tipo de câncer seja resultado da capacidade desses contraceptivos de promover a supressão da ovulação, o que diminui a lesão do epitélio de superfície do ovário e, conseqüentemente, o risco de

surgimento de mutações celulares locais que predisponham ao desenvolvimento de uma neoplasia (SCHINDLER AE, 2012).

Além disso, o uso de contraceptivos hormonais é capaz de reduzir o risco de formação de cistos ovarianos, de doença inflamatória pélvica (DIP) e de gravidez ectópica tubária, aliviando também sintomas como dismenorrea e os sintomas advindos de quadros de endometriose (FERREIRA LF, 2019).

Desvantagens da contracepção hormonal

Além de aumentar o risco de ocorrência de AVC, a contracepção hormonal está relacionada ao aumento da incidência de embolia pulmonar, trombose venosa profunda e ao aumento das Pressões Arteriais Sistólica (PAS) e Pressões Arteriais Diastólica (PAD) das usuárias desse método contraceptivo. Também é relatado na literatura que mulheres com quadro prévio de diabetes gestacional que utilizam contraceptivos hormonais, como os COCs, desenvolvem diabetes mellitus tipo 2 de maneira mais rápida que mulheres que não utilizam essa contracepção, embora a incidência desse tipo de diabetes mellitus entre elas se torne semelhante com o avançar da idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa em questão é muito importante para o meio médico, pois as possíveis complicações do uso de COCs podem acarretar sequelas graves para as pacientes. O principal mecanismo associado ao aumento do risco de AVC pelo uso de contraceptivos é o efeito do etinilestradiol, relacionado a um aumento dos fatores pró-coagulantes e redução dos inibidores naturais da coagulação. Os efeitos dos progestagênios ainda não foram completamente elucidados, mas acredita-se serem mais discretos e variáveis. Além disso, foi demonstrado que o risco de AVC é maior em mulheres que estejam em uso de COCs pelos primeiros 3 meses, com tendência a diminuir ao longo do tempo. Por fim, os principais fatores que aumentam o risco de AVC quando associados ao uso dos COCs são a hiperlipidemia, o tabagismo e a enxaqueca com aura.

REFERÊNCIAS

1. BRITO MB, et al. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. *Arq. Bras. de Cardiol.*, 2011; 96(4): 81-89.
2. CORREIA PN, et al. Ischemic stroke on hormonal contraceptives: characteristics, mechanisms and outcome. *European Stroke Journal*, 2021; 6(2): 205-212.
3. DULICEK P, et al. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females With Oral Contraceptives Use. *Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2018; 24(5): 797-802.
4. FARLEY TMM, et al. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease: an international perspective. *Contraception*, 1998; 57 (3): 211-230.
5. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados. 2016. Disponível em: chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.febRASGO.org.br/media/k2/attachments/04-TROMBOEMBOLISMO_VENOSO_E_CONTRACEPTIVOS_HORMONAIIS_COMBINADOS.pdf. Acessado em: 2 de jan. de 2022.
6. FERREIRA LF. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. *Femina*, 2019; 47(7): 426-432.
7. LIDEGAARD O, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *The New England Journal Of Medicine*, 2012; 366(24): 2257-2266.
8. LIMA ACS, et al. Influência de anticoncepcionais hormonais e ocorrência de acidente vascular cerebral: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2017; 70(3): 647-655.
9. MAMMEN EF. Oral contraceptive pills and hormonal replacement therapy and thromboembolic disease. *Hematology/Oncology Clinics Of North America*, 2000; 14(5): 1045-1059.
10. MARNACH ML, et al. Current issues in contraception. *Mayo Clinic Proceedings*, 2013; 88(3): 295-299.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2012. Disponível em: http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2017/07/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf. Acessado em: 2 de jan. de 2022.
12. ORNELLO R, et al. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. *Expert Review Of Neurotherapeutics*, 2020; 20(4): 313-317.
13. PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM). Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil. and Steril.*, 2017; 107(1): 43-51.

14. ROACH R, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2015; 8.
15. SACCO S, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the european headache federation and the european society of contraception and reproductive health (esc). *The Journal Of Headache And Pain*, 2017; 18(1): 108.
16. SANTANA JR, WAISSE S. Chegada e difusão da pílula anticoncepcional no Brasil, 1962-1972: qual informação foi disponibilizada às usuárias potenciais?. *Revista Brasileira de História da Ciência*, 2016; 9(2): 203-218.
17. SCHINDLER AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *International Journal Of Endocrinology And Metabolism*, 2012; 11(1): 41-47.
18. TIETJEN G, MALY EF. Migraine and Ischemic Stroke in Women: a narrative review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2020; 60(5): 843-863.