

Segurança do uso de contraceptivos orais combinados em pacientes com enxaqueca: revisão narrativa

Safety of using combined oral contraceptives in migraine patients: narrative review

Seguridad de usar anticonceptivos orales combinados en pacientes con migraña: revisión narrativa

Isabelle Salomão Teixeira Silva^{1*}, Ana Luiza Melo Lima Costa¹, Ingrid Silva Moreira², Júlia Carmanine Brandão Machado², Milena Freire Abu Kamel³, Ana Tereza Teixeira Tavares⁴, Juliana Godoi Torres⁵, Pedro Martins da Costa Drummond⁶, Matheus Catunda Aguiar⁷.

RESUMO

Objetivo: Avaliar por meio de uma revisão narrativa a segurança do uso de AOC disponíveis, com o intuito de verificar quais formulações e doses são mais seguras para mulheres que apresentam enxaqueca. Além de verificar se há maior risco de eventos cardiovasculares relacionados ao uso de AOC nessas pacientes, comparando a ocorrência de AVE. **Revisão Bibliográfica:** A segurança do uso de AOC em mulheres que apresentam enxaqueca vem sendo estudada a anos. Com base nos estudos, fica bem estabelecido que o uso de AOC de altas dosagens em mulheres com enxaqueca, principalmente, com aura, pode elevar o risco de acidentes cardiovasculares, sendo mais comum a ocorrência de AVE. Além disso, esse risco se eleva ainda mais quando essas mulheres estão expostas a outros fatores de risco. Acerca dos AOC de baixa dosagem, os estudos ainda não estabelecem um padrão. **Considerações finais:** Conclui-se que há correlação do uso de AOC e enxaqueca para ocorrências de fenômenos cardiovasculares, principalmente quando consideramos enxaqueca com aura. Além disso, o risco de AVE varia de acordo com a dose de estrogênio utilizada, sendo que nos de baixas doses não há risco significativo para a ocorrência de AVE, porém ainda é notória a escassez de dados.

Palavras-chave: Anticoncepção, Transtornos de enxaqueca, Enxaqueca sem aura, Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Objective: Evaluate through a narrative review the safety of using available COCs, in order to verify which formulations and doses are safer for women with migraine. In addition to checking whether there is a greater risk of cardiovascular events related to the use of COC in these patients, comparing the occurrence of stroke. **Bibliography review:** The safety of using COC in women with migraine has been studied for years. Based on the studies, it is well established that the use of high-dose COC in women with migraine, especially with aura, can increase the risk of cardiovascular accidents, with the occurrence of stroke being more common. In addition, this risk is even higher when these women are exposed to other risk factors. Regarding low-dose

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Betim – Minas Gerais.

*E-mail: isabellesilva554@gmail.com

² Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte – Minas Gerais.

³ Faculdade de Medicina de Barbacena. Barbacena – Minas Gerais.

⁴ Faculdade de Minas - Belo Horizonte. Belo Horizonte – Minas Gerais.

⁵ Centro Educacional Serra do Órgãos (UNIFESO). Teresópolis – Rio de Janeiro.

⁶ Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas). Belo Horizonte – Minas Gerais.

⁷ Universidade de Fortaleza. Fortaleza – Ceará.

COCs, studies have not yet established a standard. **Final considerations:** It is concluded that there is a correlation between the use of COC and migraine for the occurrence of cardiovascular phenomena, especially when we consider migraine with aura. In addition, the risk of stroke varies according to the dose of estrogen used, whereas in low doses there is no significant risk for the occurrence of stroke, but the lack of data is still notorious.

Key words: Contraception, Migraine disorders, Migraine without aura, Cardiovascular diseases.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar mediante una revisión narrativa la seguridad del uso de los AOC disponibles para verificar qué formulaciones y dosis son más seguras para las mujeres con migraña. Además de verificar si existe un mayor riesgo de eventos cardiovasculares relacionados con el uso de AOC en estos pacientes, comparando la ocurrencia de accidente cerebrovascular. **Revisión bibliográfica:** La seguridad del uso de AOC en mujeres con migraña se ha estudiado durante años. Según los estudios, está bien establecido que el uso de altas dosis de AOC en mujeres con migraña, especialmente con aura, puede aumentar el riesgo de accidentes cardiovasculares, siendo más frecuente la aparición de accidentes cerebrovasculares. Además, este riesgo es aún mayor cuando estas mujeres están expuestas a otros factores de riesgo. Con respecto a los AOC en dosis bajas, los estudios aún no han establecido un estándar. **Consideraciones finales:** Se concluye que existe una correlación entre el uso de AOC y la migraña para la aparición de fenómenos cardiovasculares, especialmente cuando consideramos la migraña con aura. Además, el riesgo de accidente cerebrovascular varía según la dosis de estrógeno utilizada, mientras que en dosis bajas no existe un riesgo significativo de aparición de accidente cerebrovascular, pero la falta de datos sigue siendo notoria.

Palabras clave: Anticoncepción, Trastornos migrañosos, Migraña sin aura, Enfermedades cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

O anticoncepcional oral combinado (AOC) é o método contraceptivo mais utilizado em todo mundo, sendo que aproximadamente 100 milhões de mulheres usam pílulas anticoncepcionais. O uso de AOC é crescente no Brasil, cerca de 27% das mulheres em idade fértil utilizam este método contraceptivo, de acordo com o Manual de anticoncepção da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) (2015). Os AOC contêm estrogênio e progestagênio no mesmo comprimido, sendo etinilestradiol (EE) o principal estrogênio contido.

Conforme Brito MI, et al. (2011), os AOC são classificados em relação à dosagem de EE e ao tipo de progestagênio usado, sendo que, a primeira geração contém alta dosagem de EE (<50 mcg), a segunda geração contém EE 20-30 mcg associado a levonorgestrel, a terceira geração contém EE 15-20 mcg associado com desogestrel ou gestodeno, a quarta geração contém EE 20-30 mcg associado a drospirenona e as formulações de EE 35 mcg associadas com progestagênio antiandrogênico (acetato de ciproterona ou drospirenona). As pílulas que possuem doses abaixo de 50 mcg de EE são classificadas como de baixa dose (CHANG CL, et al., 1999).

As pílulas progestínicas, também conhecidas como minipílulas, são comprimidos orais que contêm doses baixas de um progestagênio. Como não possuem o estrogênio, as pílulas progestínicas são indicadas preferencialmente em situações em que há contra-indicação absoluta ou relativa para o uso de estrogênios, por exemplo, mulheres 6 semanas após o parto e que estejam amamentando, tabagistas, portadoras de insuficiência venosa.

O mecanismo de ação ocorre por espessamento do muco cervical impedindo consequentemente a progressão do espermatozoide, diminuição da motilidade tubária e inibição da proliferação endometrial, gerando hipotrofia ou atrofia (COLLINS J e CROSIGNANI P, 2003).

Devido ao fato de existirem receptores de estrogênio e progesterona nas camadas constituintes dos vasos sanguíneos, os efeitos dos AOC sobre o sistema cardiovascular são estudados com frequência. Nesse contexto, um dos principais efeitos dos AOC sobre o sistema cardiovascular consiste em sua associação à um maior risco de AVE isquêmico, o qual aparentemente é correlacionado com a dose de EE utilizada (CALHOUN A, 2016).

A enxaqueca é um distúrbio primário, que apresenta alta prevalência, e é dividida, conforme Tepper NK, et al. (2016) em enxaqueca sem aura e com aura, sendo que, a enxaqueca sem aura é uma síndrome caracterizada por cefaleia unilateral, pulsátil, de intensidade moderada ou grave, associada a náuseas e vômitos e fotofobia. Enquanto a cefaleia com aura é caracterizada por sintomas neurológicos focais transitórios que precedem ou acompanham a cefaleia. Como o estrogênio possui ação estimulante do cérebro e gera vasoconstrição pode propiciar crises de enxaqueca (CALHOUN A e BATUR P, 2017).

Dessa forma, é fato que muitas mulheres que possuem enxaqueca fazem uso de anticoncepcionais orais, tornando relevante a avaliação da segurança e o aumento do risco cardiovascular causado por este medicamento nestas pacientes. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar a segurança do uso de AOC disponíveis, com o intuito de verificar quais formulações e doses são mais seguras para mulheres que apresentam enxaqueca. Além disso, também será realizada uma análise para verificar se há maior risco de eventos cardiovasculares relacionados ao uso de anticoncepcional oral combinado nessas pacientes, comparando a ocorrência de acidente vascular encefálico nas mesmas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Risco de AVE em mulheres da população em geral que fazem uso de AOC

Foi observado que o etinilestradiol (EE), hormônio que faz parte da composição dos anticoncepcionais orais combinados (AOC), induz alterações significativas no sistema de coagulação, como o aumento de trombina e dos fatores de coagulação e a redução dos inibidores naturais da coagulação.

Essas transformações, são favoráveis ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, como o Acidente Vascular Encefálico (AVE) (LIMA ACS, et al., 2017). A relação entre o risco de acidente vascular encefálico e o uso de contraceptivos hormonais combinados foi destacado pela primeira vez em 1975. O estudo da época relatou um risco de AVE em mulheres que usavam AOC 4 a 5 vezes maior do que em não usuários (CALHOUN A, 2012; CALHOUN A, 2016; CALHOUN A e BATUR P, 2017).

Posteriormente, diversos estudos foram realizados e corroboraram com esta afirmação (CALHOUN A e BATUR P, 2017; MARNACH ML, et al., 2013). Um estudo da Organização Mundial da Saúde relatou um risco 5,3 vezes maior de AVE em usuárias de contraceptivos orais combinados em altas doses (CALHOUN A e BATUR P, 2017). Já um outro estudo observacional apresentou um aumento de 2 a 7 vezes no risco de AVE (aproximadamente 1 evento por 3500 mulheres) em usuárias de AOC em comparação com mulheres que não usam AOC (MARNACH ML, et al., 2013). Apesar do risco elevado, estudos mostram que a porcentagem de ocorrência de um AVE com o uso de AOC parece ser extremamente rara em mulheres saudáveis em idade reprodutiva (CALHOUN A e BATUR P, 2017; MARNACH ML, et al., 2013).

Uma revisão do registro nacional dinamarquês revelou um baixo risco absoluto de eventos arteriais em usuárias de contraceptivos orais combinados: 21,4 por 100.000 pessoas / ano para AVE e 10,1 por 100.000 pessoas / ano para infarto do miocárdio (CALHOUN A e BATUR P, 2017). No maior estudo de coorte realizado até o momento, o risco relativo de AVE foi de 1,4 a 1,88 (MARNACH ML, et al., 2013).

Ademais, os autores mostram que a chance de ter um AVE torna-se mais elevada em mulheres que usam AOC em combinação com outros fatores de risco vasculares, incluindo idade maior de 35 anos, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, enxaqueca com aura, tabagismo, condições pró-trombóticas e Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portanto, a presença desses fatores de risco deve ser considerada na escolha do anticoncepcional (LIMA ACS, et al., 2017; BOUSSER MG e KITTNER SJ, 2000; ALRASHEED DE e JAIGOBIN CH, 2017).

Risco de eventos cardiovasculares relacionados ao uso de anticoncepcional oral combinado em pacientes com enxaqueca

Com o intuito de verificar se há maior risco de eventos cardiovasculares relacionados ao uso de AOC em pacientes com enxaqueca, os estudos observam, em grande parte, a prevalência de AVE em mulheres jovens. A enxaqueca é considerada um fator independente de risco de AVE, sendo maior o risco quando há presença de aura e ele é diretamente relacionado à frequência de sua ocorrência. Desta forma, para averiguar o risco desses eventos em mulheres com enxaqueca, é comum que se utilize o AVE como o fator determinante em estudos (ALLAIS G, et al., 2008).

Estudos que demonstram o aumento do risco de eventos cardiovasculares relacionados ao uso de anticoncepcional oral combinado em pacientes com enxaqueca já são descritos há vários anos. Em 1986, um estudo relatou que adolescentes com enxaqueca que não estão em uso de contraceptivos orais tem o dobro de risco na ocorrência de AVE isquêmico em comparação as adolescentes que não tem enxaqueca.

As adolescentes com enxaqueca e em uso de contraceptivos orais tem esse risco aumentado para 5,7 vezes em relação a adolescentes que não tem enxaqueca e não fazem uso do contraceptivo (NEINSTEIN LS e KATZ B, 1986).

Corroborando com essa ideia, Allais G, et al. (2004) realizou um estudo com mulheres com menos de 35 anos e constatou que quando uma paciente apresenta enxaqueca com aura e usa AOC de baixa dose (<35 mcg EE), a frequência esperada de AVE isquêmico é de 30 por 100.000/ano; maior do que em mulheres jovens afetadas pela enxaqueca (19 por 100.000/ano vs. 6 por 100.000/ano em mulheres saudáveis). Curtis KM, et al. (2006) também corrobora com essa ideia e revelou que as usuárias de anticoncepcionais orais com enxaqueca tiveram RR de 4,9 (IC 2,9 - 8,3) para AVE isquêmico, enquanto pacientes sem enxaqueca apresentaram um risco aumentado de 2,0.

Em outro estudo, compara-se o risco de AVE em mulheres com menos de 45 anos e que usam AOC (30-40 mcg de EE). Mulheres com enxaqueca com aura que fazem uso de AOC tiveram maior risco (OR=13,9) de ocorrência de evento isquêmico do que as mulheres com enxaqueca que não fazem uso de AOC (OR=3,7). (MCCLESTER M, et al., 2013).

Algumas revisões de literatura mostram um estudo em que as mulheres faziam uso de 20-50 mcg de EE, demonstrando que mulheres que não usam AOC e tem enxaqueca apresentaram OR = 3,7 (1,5 - 9,1) para eventos cardiovasculares. Já as mulheres que usam AOC e não tem enxaqueca, apresentaram OR = 3,5 (1,5 - 8,3). As mulheres que fazem uso de AOC e apresentam enxaqueca, possuem um OR = 13,9 (5,5 - 35,1). (CALHOUN AH, 2016; CALHOUN AH e BATUR P, 2017; BECKER WJ, 1997).

No entanto, há estudos que mostram resultados diferentes. Em um caso-controle, concluiu-se que embora mulheres fumantes com enxaqueca com aura tenham alto risco para AVE, não há evidência de que mulheres com enxaqueca com aura que usassem AOC, e não fossem fumantes, tivessem este risco aumentado.

O mesmo estudo cita uma meta-análise, em que há três estudos do século XXI sobre a relação de enxaqueca e AVE isquêmico. Um deles não mostrou associação entre mulheres com enxaqueca que tomam AOC e AVE isquêmico. Outros dois demonstraram risco relativo pequeno (1,6 e 2,3). Em um dos estudos, o autor deixou claro que entre os casos de AVE, a maioria das pacientes utilizava pílulas de alta dosagem (CALHOUN A, 2012). A maioria dos artigos estudados evidencia que as pacientes que apresentam enxaqueca e fazem uso de AOC possuem um maior risco de sofrerem eventos cardiovasculares.

No entanto, este risco vem diminuindo com o passar dos anos, sobretudo devido a produção de pílulas mais modernas com dosagens menores de estrogênio - sendo estas consideravelmente mais seguras do que as opções de altas doses, mas não são totalmente isentas de riscos (BOUSSER MG e KITTNER SJ, 2000). Além disso, é difícil analisar isoladamente a associação de enxaqueca com uso de AOC de baixas doses no aumento do risco cardiovascular das pacientes, tendo em vista que este risco pode ser aumentado por diversos outros fatores, como já citado anteriormente (LIMA ACS, et al., 2017; BOUSSER MG e KITTNER SJ, 2000; ALRASHEED DE e JAIGOBIN CH, 2017).

Embora a enxaqueca, assim como o uso de AOC, seja considerada um fator de risco independente para AVE, ela por si só não é considerada uma contraindicação para o uso das pílulas. Por mais que a combinação destes dois fatores possa aumentar as chances de ocorrência de um evento cardiovascular, o risco absoluto disso acontecer é muito baixo em mulheres jovens e saudáveis (ALLAIS G, et al., 2004). Diante disso, os benefícios contraceptivos e não-contraceptivos dos AOC de baixas doses superam os seus riscos, desde que outros fatores de risco estejam ausentes ou sejam bem controlados (BOUSSER MG e KITTNER SJ, 2000).

Ocorrência de AVE em pacientes com enxaqueca com aura e sem aura e fazem uso de AOC

A fim de avaliar a segurança do uso de anticoncepcional oral combinado em pacientes com enxaqueca, há ainda outro ponto a ser abordado, que é a comparação de riscos entre pacientes com enxaqueca sem aura e com aura.

Como já mencionado, a enxaqueca consiste em uma cefaleia unilateral pulsátil, de moderada a intensa que pode ter sintomas adicionais como náusea, fotofobia e fonofobia, porém para ser considerada enxaqueca com aura é necessário a ocorrência dos sintomas neurológicos focais transitórios, sendo que estes precisam obedecer a pelo menos duas das seguintes características: um sintoma de aura se espalhando gradualmente por cinco minutos, dois ou mais sintomas de aura que ocorram sequencialmente, ou ainda, que ambas as situações aconteçam; cada sintoma de aura dura de cinco a sessenta minutos, não sendo portanto de segundos ou horas; a aura é seguida pela cefaleia em até sessenta minutos; e por fim, pelo menos um dos sintomas tem que ser unilateral (CALHOUN AH e BATUR P, 2017).

Uma revisão utilizando estudos clínicos que apresentavam dados de risco entre AVE isquêmico e enxaqueca calculou os riscos combinados dos estudos, o que resultou em um risco relativo de 2,88 para enxaqueca com aura e de 1,56 para enxaqueca sem aura (ETMINAN M, et al., 2005). Corroborando que a incidência de AVE é maior nos acometidos por enxaqueca com aura, Alrasheed DE e Jaigobin CH (2017) afirmaram que mulheres com enxaqueca com aura visual possuem 1,5 vezes mais chance de AVE isquêmico (IC 95%, 1,1- 2,0).

Além disso, uma metanálise que analisou mulheres com enxaqueca em uso de AOC demonstrou que estas apresentam RR de AVE isquêmico 7,02 (1,51 – 32,68) e observou-se que também existem outros fatores que ampliam ainda mais o risco de AVE isquêmico, como a presença de aura e o tabagismo, apresentando neste caso RR de AVE isquêmico 10,0 (IC 95%, 1,4 – 73,7) (SCHURKS MA, et al., 2009).

De acordo com uma análise da literatura, Vargas BE, et al. (2008) ratificam que a combinação de enxaqueca com aura, fumo e utilização de AOC apresentou OR 7,0 (IC 95%, 1,4-22,8) se comparado à mulheres com enxaqueca sem aura e uso semelhante de tabaco e AOC, porém comparado às mulheres não-fumantes sem histórico de enxaqueca e uso de AOC o risco foi ainda maior no grupo de mulheres que faziam uso de AOC, tinham enxaqueca com aura e eram tabagistas (OR=10,0; IC95%, 1,4-73,7).

Já em Tepper NK, et al. (2016) mais uma vez os dados se repetem e, apesar de limitadas, as evidências sugerem um aumento de 2-4 vezes no risco de AVE isquêmico entre mulheres com enxaqueca que usam AOC em comparação com o não uso. Os dados demonstram um risco aumentado do desfecho de AVE entre mulheres com enxaqueca com aura, contra nenhum risco significativo entre acidente vascular cerebral isquêmico e enxaqueca sem aura.

Ademais, apesar dos estudos indicarem que as mulheres com enxaqueca com aura apresentam maior risco de AVE isquêmico em comparação às mulheres com enxaqueca sem aura, é necessário que mais pesquisas sejam realizadas sobre os riscos dos contraceptivos hormonais, incluindo métodos contraceptivos combinados e apenas progestínicos, entre mulheres com diferentes subtipos de enxaqueca (TEPPER NK, et al., 2016; ETMINAN M, et al., 2005; ALRASHEED DE e JAIGOBIN CH, 2017; SCHURKS MA, et al., 2009; VARGAS BE, et al., 2008).

Além disso, também é importante a realização de mais estudos com AOC de baixa dosagem, visto que há um estudo que mostra os efeitos destes na redução da frequência de enxaqueca com aura, sendo necessário analisar se esse efeito poderia levar a redução no risco de AVE isquêmico (CALHOUN A, 2016).

Segurança do uso de AOC em pacientes com enxaqueca de acordo com as gerações

Os anticoncepcionais orais combinados contêm estrogênio e progestagênio no mesmo comprimido, sendo etinilestradiol o principal estrogênio contido. Os dois componentes do AOC possuem ações diferentes, enquanto os progestágenos são o único ingrediente necessário para o efeito contraceptivo, a adição do estrogênio melhora o perfil coagulatório e potencializa a ação progestagênica prevenindo a ovulação (CALHOUN A, 2016). Os AOC são divididos em gerações, as quais são definidas pela dosagem estrogênica e pelo tipo de progestagênio utilizado. Deste modo, para avaliar a segurança do seu uso é preciso avaliar a relação de ambos os componentes com a ocorrência de eventos cardiovasculares, sendo o AVE o mais preponderante, em pacientes com enxaqueca (ALLAIS G, et al., 2008).

Realizando uma comparação entre as pílulas progestínicas e os contraceptivos combinados, observou-se que o aumento do risco de AVE é concomitante ao aumento da dose de estrogênio nos AOC, sendo que a menor dose utilizada (20 mcg EE) ainda apresentou risco significativo, de 1,7 vezes mais chance de AVE isquêmico em relação a mulheres que usam a pílula progestínica (MCCLESTER M, et al., 2013). Corroborando este dado, outros estudos comparando as concentrações de estrógenos nos contraceptivos combinados, sem considerar diferentes métodos anticoncepcionais, encontrou efeito dose-dependente com permanência do risco mesmo para as dosagens mais baixas de estrogênio (CALHOUN AH e BATUR P, 2017; CALHOUN A, 2016; CALHOUN A, 2012).

Por outro lado, estudos caso-controle demonstraram que o risco de AVE com AOC estava diretamente relacionado a dosagem de estrogênio, com uma ausência de risco para as formulações de menor dose (20 mcg) (CALHOUN A, 2016; CALHOUN A, 2012; VARGAS BE, et al., 2008). Essa discordância pode resultar do fato dos autores nem sempre serem cuidadosos ao identificar os contraceptivos estudados e suas definições de alta e baixa dosagem não corresponderem às atuais (CALHOUN AH e BATUR P, 2017). Além disso, estudos caso-controle estão sujeitos a viés de memória e à interferência de outros fatores de risco para AVE, como história familiar, hipertensão, tabagismo e diabetes. Sendo também necessário atentar-se para os critérios utilizados para o diagnóstico de enxaqueca nas pesquisas, visto que muitos classificaram a presença da migrânea apenas como provável (MAC GREGOR EA, 2007). Desta forma, para resultados mais conclusivos são necessários mais estudos que utilizem AOC de baixa dosagem e diminuam os fatores confundidores.

É imprescindível para avaliar a segurança dos contraceptivos combinados, a análise do risco de AVE relacionado aos diferentes progestagênios em pacientes com enxaqueca. Entretanto, definições inconsistentes de geração dos progestágenos podem ocasionar resultados divergentes, pois alguns estudos consideram apenas o progestágeno na definição, enquanto outros também consideram a dosagem estrogênica (CALHOUN A, 2012).

Dentre os vários estudos analisados, nenhum encontrou relação significativa entre o tipo de progestagênio e o aumento no risco de AVE em pacientes com enxaqueca (CALHOUN AH e BATUR P, 2017; CALHOUN A, 2012; MAC GREGOR EA, 2007; LIDEGAARD O, et al., 1999). Pois, embora haja debate sobre os diferentes tipos de progestinas alterarem o risco de tromboembolismo venoso, as progestinas observadas não parecem afetar os riscos arteriais, como acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio. Deste modo, evidências sugerem que o elevado risco de trombose no AOC é um efeito de classe, que depende da dosagem estrogênica e duração do seu uso, sendo independente do progestagênio envolvido (CALHOUN AH e BATUR P, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível concluir que a proporção de mulheres com enxaqueca na fase reprodutiva é alta. Somado a isso, o uso concomitante de anticoncepcional oral combinado nessas mulheres pode induzir o AVE, sendo que, tal risco é ampliado com a ocorrência de enxaquecas com auras e é ainda mais acentuado pelos fatores de risco vasculares, que tem um efeito aditivo a esse evento. Além disto, observou-se que a própria enxaqueca com ou sem aura, possui caráter independente para eventos cardiovasculares. Considerando a

relação entre a dose de estrogênio e esses eventos, conclui-se que com as baixas doses não há risco significativo para a ocorrência de AVE, porém ainda é notória a escassez de dados. Dentre os estudos utilizados não se achou uma relação significativa entre a dose de progestagênios e eventos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. ALLAIS G, et al. Oral contraceptives in women with migraine: balancing risks and benefits. *Neurological Sciences*, 2004; 25(3):211-214.
2. ALLAIS G, et al. Migraine and stroke: the role of oral contraceptives. *Neurological Sciences*, 2008; 29(1):12-14.
3. ALRASHEED DE, JAIGOBIN CH. Special Considerations for Primary and Secondary Stroke Prevention in Women, Canadá. *Seminars in Neurology*, 2017; 37(3):376-382.
4. BECKER WJ. Migraine and oral contraceptives. *Can J Neurol Sci.*, 1997; 24(1):16-21.
5. BRITO MI, et al. Contraceção hormonal e sistema cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2011; 96(4):e81–e89.
6. BOUSSER MG, KITTNER, SJ. Oral Contraceptives and Stroke. *Sage Journals*, 2000; [s. L.]:183-189.
7. CALHOUN, A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine?. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2012; 52(4):648-660.
8. CALHOUN A, BATUR PE. Combined hormonal contraceptives and migraine: An update on the evidence. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2017; 84(8):631-638.
9. CALHOUN AH. Hormonal Contraceptives and Migraine With Aura-Is There Still a Risk?. *Headache*, 2016; 57(2):184-193.
10. CHANG CL, et al. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ*, 1999; 318(7175):13-18.
11. COLLINS J, CROSIGNANI P. Hormonal contraception without estrogens. *Human Reproduction Update*, 2003; 9(4):373-386.
12. CURTIS KM, et al. Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review. *Contraception*, 2006; 73(2):189-194.
13. ETMINAN M, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2005; 330(7482):63.
14. FINOTTI MA. Manual de anticoncepção. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.
15. LIDEGAARD O, et al. Oral contraceptives and thrombosis. From risk estimates to health impact. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 1999; 78(2):142–149.
16. LIMA ACS, et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2017; 70(3):647-655.
17. MAC GREGOR EA. Migraine and use of combined hormonal contraceptives: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2007; 33(3):159-169.
18. MARNACH ML, et al. Current Issues in Contraception. *Mayo Clinic Proceedings*, 2013; 88(3):295-299.
19. MCCLESTER M, et al. Clinical inquiry: Do oral contraceptives carry a significant risk of stroke for women with migraines?. *J Fam Pract*, 2013; 62(11):662–663.
20. NEINSTEIN LS, KATZ B. Contraceptive use in the chronically ill adolescent female: Part I. *J Adolesc Health Care*, 1986; 7(2):123–133.
21. SCHURKS MA, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis, Estados Unidos da América. *BMJ*, 2009; 339.
22. TEPPER NK, et al. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review, Estados Unidos da América. *Contraception*, 2016; 94(6):630-640.
23. VARGAS BE, et al. Migraine with and without aura and risk for cardiovascular disease, Estados Unidos da América. *Current Atherosclerosis Reports*, 2008; 10(5):427–433.