

Influência de anticoncepcionais hormonais e ocorrência de acidente vascular cerebral: revisão integrativa

Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review

Influencia de anticonceptivos hormonales y acaecimiento de accidente vascular cerebral: revisión integradora

**Adman Câmara Soares Lima¹, Larissa Castelo Guedes Martins¹,
Marcos Venícios de Oliveira Lopes¹, Thelma Leite de Araújo¹,
Francisca Elisângela Teixeira Lima¹, Priscila de Souza Aquino¹, Escolástica Rejane Ferreira Moura¹**

¹ Universidade Federal do Ceará, Departamento de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Fortaleza-CE, Brasil.

Como citar este artigo:

Lima ACS, Martins LCG, Lopes MVO, Araújo TL, Lima FET, Aquino PS, et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. Rev Bras Enferm [Internet]. 2017;70(3):647-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0056>

Submissão: 12-03-2016

Aprovação: 02-11-2016

RESUMO

Objetivo: Identificar evidências científicas acerca da influência do uso de anticoncepcionais hormonais na ocorrência do acidente vascular cerebral (AVC). **Método:** Revisão integrativa da literatura, com pesquisa em bases de dados, utilizando os descritores “*contraceptive agents*”, “*contraceptive devices*”, “*contraceptives, Oral*” e “*stroke*”. Foram incluídos artigos originais nos idiomas português, espanhol e inglês, publicados na íntegra e disponíveis eletronicamente. Foram excluídos artigos que não respondiam às questões norteadoras e repetidos. **Resultados:** Usuárias de anticoncepcional oral combinado apresentam risco maior de AVC, mesmo com dosagem hormonal menor e diferentes tipos de progestágeno, independente do tempo de uso. A presença associada de tabagismo, hipertensão arterial, enxaqueca, hipercolesterolemia, obesidade e sedentarismo aumenta a chance desse desfecho. Adesivo anticoncepcional e anel vaginal são relacionados ao aumento desse risco. **Conclusão:** A exposição aos anticoncepcionais hormonais combinados aumenta a chance de ocorrência do evento, exceto o injetável e o transdérmico. Os exclusivos de progestágeno foram considerados seguros.

Descritores: Acidente Vascular Cerebral; Anticoncepcionais; Dispositivos Anticoncepcionais; Anticoncepcionais Orais; Enfermagem.

ABSTRACT

Objective: To identify scientific evidence regarding the influence of hormonal contraceptive use and the occurrence of stroke. **Method:** Integrative review of the literature, through database search using the descriptors “*contraceptive agents*”, “*contraceptive devices*”, “*contraceptives, Oral*” and “*Stroke*”. Original studies in Portuguese, Spanish and English, published in full and available online were included. Studies that did not answer our guiding questions and duplicated studies were excluded. **Results:** Women using combined oral contraceptives have higher risk of stroke, even with a lower hormonal dosage and different types of progestogen, regardless of the duration of use. The use of contraceptives associated with smoking, hypertension, migraine, hypercholesterolemia, obesity and sedentary lifestyle increases the chance of stroke. Contraceptive patch and vaginal ring are associated to increased risk. **Conclusion:** Use of combined hormonal contraceptives, except for the injectable and the transdermal ones, increases the chance of occurrence of the event. Progestogen-only contraceptives were considered safe.

Descriptors: Stroke; Contraceptives; Contraceptive Devices; Oral Contraceptives; Nursing.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar las evidencias científicas acerca de la influencia del uso de anticonceptivos hormonales en el acaecimiento de accidentes cerebrales vasculares (ACV). **Método:** Revisión integradora de la literatura, realizada mediante investigación científica en bases de datos, utilizando los descriptores “*anticonceptivos*”, “*dispositivos anticonceptivos*”, “*anticonceptivos orales*” y “*derrame cerebral*”. Se incluyeron artículos originales en los idiomas portugués, español e inglés, publicados en su totalidad y disponibles electrónicamente. Se excluyeron los artículos repetidos y aquellos que no respondían a las cuestiones orientadoras. **Resultados:** Las usuarias de anticoncepcional oral combinado presentan un riesgo mayor de ACV, inclusive con dosis hormonal menor y diferentes tipos de progestágeno, independientemente del tiempo de utilización. La presencia del tabaquismo, hipertensión arterial, jaqueca, hipercolesterolemia, obesidad y sedentarismo aumenta la probabilidad de ese desenlace. El adhesivo anticonceptivo y el anillo vaginal están relacionados con el aumento de ese riesgo.

Conclusión: La utilización de anticonceptivos hormonales combinados aumenta la probabilidad del acaecimiento del evento, excepto con el inyectable y el transdérmico. Los exclusivos de progestágeno se consideran seguros.

Descriptores: Accidente Cerebral Vascular; Anticonceptivos; Dispositivos Anticonceptivos; Anticonceptivos Orales; Enfermería.

AUTOR CORRESPONDENTE Adman Câmara Soares Lima E-mail: adminhacs@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O estrogênio, especificamente o etinilestradiol, hormônio que compõe os anticoncepcionais hormonais combinados, induz alterações significativas no sistema de coagulação, acarretando aumento de trombina e dos fatores de coagulação e redução dos inibidores naturais da coagulação⁽¹⁾. Ademais, esse hormônio atua diretamente na parede vascular, influenciando mudanças nos fatores que estimulam a disfunção endotelial⁽²⁾. Essas transformações, pois, são favoráveis ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, como o Acidente Vascular Cerebral (AVC)⁽³⁾.

Essa última condição acarreta déficits neurológicos que comprometem a qualidade de vida dos pacientes⁽⁴⁾. A chance de ter um AVC torna-se mais elevada quando a mulher apresenta outras condições clínicas, como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), tabagismo, hipertensão arterial, história de AVC anterior e enxaqueca⁽⁵⁾. Portanto, a presença desses fatores de risco deve ser considerada na escolha e/ou indicação do anticoncepcional.

Ao longo das últimas décadas foram desenvolvidos diferentes métodos anticoncepcionais (MAC) hormonais que incluem os anticoncepcionais orais combinados e exclusivos de progestágeno, os injetáveis combinados e exclusivos de progestágeno, os implantes subcutâneos, os adesivos percutâneos e os comprimidos e anéis vaginais. Logo após a introdução dos primeiros MAC hormonais foram registrados eventos tromboembólicos entre as usuárias.

Com o avanço da indústria farmacêutica, novas formulações foram desenvolvidas, com dosagens hormonais menores e exclusivas de progestágeno, assim como outros métodos contraceptivos compostos de estrógeno natural⁽⁵⁻⁶⁾. No entanto, a ocorrência dessa condição continua sendo relatada⁽⁷⁾.

Considerando as novas formulações desses métodos, mantendo, porém, o risco aumentado para o AVC, é relevante investigar o impacto de sua utilização no desenvolvimento desse evento. Diante do exposto, percebeu-se a necessidade de conhecer as evidências científicas abordando a relação entre o uso de contraceptivos hormonais e a ocorrência do AVC, buscando identificar

se a dosagem de hormônios e o tempo de uso de contraceptivos hormonais influenciam a gravidade do acometimento.

Revisões prévias da literatura analisaram o risco de AVC em usuárias de anticoncepcionais orais combinados⁽⁸⁻⁹⁾. Contudo, outros MAC hormonais não foram considerados nessas buscas.

No intuito de abranger essa análise surgiu o questionamento: qual a influência do uso de anticoncepcionais hormonais na ocorrência do AVC?

Ao responder esse questionamento será lançada uma reflexão acerca do uso seguro desses contraceptivos, considerando que existem outros métodos não hormonais que podem ser enfatizados pela equipe multiprofissional que atua diante do planejamento reprodutivo.

Objetivou-se identificar as evidências científicas acerca da influência do uso de anticoncepcionais hormonais na ocorrência do AVC.

MÉTODO

Uma revisão integrativa que sintetizou resultados de pesquisas finalizadas foi desenvolvida com base nas seguintes etapas: 1) formulação do problema; 2) coleta de dados ou definições sobre a busca da literatura; 3) avaliação dos dados; 4) análise dos dados; e 5) apresentação e interpretação dos resultados⁽¹⁰⁾.

O problema formulado (etapa 1) correspondeu à necessidade de se obterem os conhecimentos disponíveis sobre a relação entre o uso dos anticoncepcionais hormonais e o AVC.

A coleta dos dados ou busca da literatura (etapa 2) foi realizada em maio de 2015, simultaneamente, por duas pesquisadoras. As bases de dados pesquisadas foram: Scopus, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (Cinahl), Medline, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (Ibecs), PubMed e Biblioteca Cochrane (Tabela 1). Essas bases foram acessadas por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Periódicos da Capes.

Tabela 1 – Resultado da busca mediante associação dos descritores utilizados nas bases de dados

Bases de dados/descriptores	Artigos encontrados n	Seleção baseada no título	Seleção baseada no resumo	Seleção baseada no texto completo	Excluídos por repetição	Artigos selecionados n
Cinahl					2	11
<i>Stroke and contraceptive agents</i>	21	6	2	2		
<i>Stroke and contraceptives, Oral</i>	91	22	15	13		
<i>Stroke and contraceptive devices</i>	4	3	0	0		
Medline					3	13
<i>Stroke and contraceptive agents</i>	61	13	8	5		
<i>Stroke and contraceptives, Oral</i>	315	39	17	11		
<i>Stroke and contraceptive devices</i>	7	0	0	0		

Continua

Tabela 1 (cont.)

Bases de dados/descriptores	Artigos encontrados n	Seleção baseada no título	Seleção baseada no resumo	Seleção baseada no texto completo	Excluídos por repetição	Artigos selecionados n
Pubmed					8	11
<i>Stroke and contraceptive agents</i>	114	21	10	9		
<i>Stroke and contraceptives, Oral</i>	483	29	12	10		
<i>Stroke and contraceptive devices</i>	3	0	0	0		
Lilacs					-	0
<i>Stroke and contraceptive agents</i>	0	0	0	0		
<i>Stroke and contraceptives, Oral</i>	0	0	0	0		
<i>Stroke + contraceptive devices</i>	0	0	0	0		
Ibics					-	0
<i>Stroke and contraceptive agents</i>	1	0	0	0		
<i>Stroke and contraceptives, Oral</i>	3	0	0	0		
<i>Stroke and contraceptive devices</i>	1	0	0	0		
Scopus					24	16
<i>Stroke and contraceptive agentes</i>	700	43	25	20		
<i>Stroke and contraceptives, Oral</i>	701	41	21	20		
<i>Stroke and contraceptive devices</i>	64	1	1	1		
Cochrane					0	0
<i>Stroke and contraceptive agents</i>	0	0	0	0		
<i>Stroke and contraceptives, Oral</i>	7	3	2	0		
<i>Stroke and contraceptive devices</i>	0	0	0	0		
Total						52
Excluídos por repetição						34
Total (amostra)						18

Foram aplicados os descritores DeCS/MeSH “*contraceptive agents*”, “*contraceptive devices*”, “*contraceptives, Oral*”, separadamente e associados com “*stroke*” integrados pelo conector *and*, em todos os índices, conforme as associações *Stroke and contraceptive agentes*, *Stroke and contraceptives, Oral*, *Stroke and contraceptive devices*.

Para a busca e seleção dos artigos foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigo original, apresentar-se nos idiomas português, espanhol ou inglês, estar publicado na íntegra e disponível eletronicamente. Não houve recorte temporal para a seleção dos artigos, possibilitando uma análise da evolução das pesquisas na temática. Foram excluídos os artigos que não respondiam à questão norteadora e os repetidos, ou seja, os artigos que apareceram em mais de uma base de dados foram contabilizados uma única vez. A amostra final foi constituída por 18 artigos.

Na etapa de coleta de dados foi realizada a leitura dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão na íntegra. Para extração dos dados foi utilizado um instrumento, construído pelos autores, contendo informações relacionadas ao estudo, como título, revista, ano de publicação, local onde foi desenvolvido, objetivo, método e principais resultados que enfatizassem a influência dos anticoncepcionais hormonais na ocorrência do AVC. Os resultados foram sintetizados e pontuados os informes chave de cada artigo. Os estudos receberam código de sequência numérica, para facilitar a identificação e apresentação dos resultados (Estudo 1(E1), E2, E3...), e foram classificados de acordo com o nível de evidência.

Consideraram-se 7 níveis: nível 1, evidências apresentadas em revisão sistemática ou metanálise de ensaios clínicos randomizados controlados ou diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; nível 2, evidências de um ensaio clínico randomizado controlado; nível 3, evidências de ensaios clínicos sem randomização; nível 4, evidências de estudos de coorte e de caso-controle; nível 5, evidências de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível 6, evidências de único estudo descritivo ou qualitativo; nível 7, evidências de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas⁽¹¹⁾.

A análise dos dados foi feita mediante leitura dos artigos na íntegra, síntese do conteúdo e preenchimento do instrumento supracitado, sendo possível identificar diferentes aspectos que influenciavam na ocorrência do AVC. Esses aspectos foram analisados detalhadamente e agrupados de forma que facilitasse a integração entre os achados, emergindo dessa análise seis categorias: Tipos de anticoncepcionais hormonais e o AVC; Uso de AOC e tipos de AVC; Uso de AOC e o risco para AVC, segundo a dosagem de etinilestradiol e tipo de progestágeno; Tempo de uso de AOC; Outros fatores de risco associados ao AVC; Uso de AOC e gravidade do AVC.

Na etapa de apresentação e interpretação, os resultados foram expostos em forma de quadro, mostrando a caracterização dos estudos, e, em seguida, dispostos de acordo com as categorias mencionadas anteriormente, pontuando as convergências e divergências entre os achados, assim como as limitações.

RESULTADOS

O Quadro 1 sumariza as características dos estudos incluídos na revisão. Os anos de publicação dos estudos variaram entre 1986 e 2014, sendo um publicado em 1986, dez na década de 1990, cinco entre 2000 e 2010 e dois nos últimos cinco anos. Quanto ao delineamento metodológico, 13 eram do tipo caso-controle e 5 de coorte, caracterizando toda a amostra com nível de evidência 4.

Considerando o local de desenvolvimento dos estudos, oito foram realizados em países da Europa, sendo dois multicêntricos; quatro realizados na América do Norte, especificamente nos Estados Unidos; dois na Ásia, ambos na China; um na Oceania; e três foram multicêntricos e ocorreram em países da África, Ásia, América Latina e Europa. Não foram encontrados, nesta revisão, estudos realizados no Brasil, e os que relataram investigação em países da América Latina foram publicados na década de 1990.

Quadro 1 – Características dos estudos selecionados em ordem cronológica (Estudo 1-E1, Estudo 2-E2...)

Autores /Ano	Local	Tipo de estudo/Método
E1. Chang KK, 1986 ⁽¹²⁾ .	China	Caso-controle. Caso: 323 mulheres hospitalizadas com AVC Controle do hospital: 250 mulheres sem AVC, hospitalizadas no mesmo hospital dos casos Controle da vizinhança: 646 mulheres sem AVC
E2. Hannaford, Croft, Kay, 1994 ⁽¹³⁾ .	Reino Unido	Caso-controle Caso: 253 mulheres com AVC Controle: 759 mulheres sem AVC
E3. Who, 1996 ⁽¹⁴⁾ .	África, Ásia, Europa e América Latina	Caso-controle Caso: 697 com AVC Controle: 1.962 sem AVC
E4. Who, 1996 ⁽¹⁵⁾ .	África, Ásia, Europa e América Latina	Caso-controle Caso: 1068 com AVC Controle: 2910 sem AVC
E5. Petitti et al., 1996 ⁽¹⁶⁾ .	Califórnia	Caso-controle Caso: 295 mulheres com AVC Controle: 3 vezes o número de casos
E6. Heinemann, et al., 1997 ⁽¹⁷⁾ .	Reino Unido, Alemanha, França, Suíça e Áustria	Caso-controle Caso: 220 mulheres com AVC Controle: 775 mulheres sem AVC
E7. Heinemann et al., 1998 ⁽¹⁸⁾ .	Reino Unido, Alemanha, França, Suíça e Áustria	Caso-controle Caso: 220 mulheres com AVC isquêmico Controle: 775 mulheres
E8. Mant; Painter; Vessey, 1998 ⁽¹⁹⁾ .	Reino Unido	Coorte 17.032 mulheres casadas em idade de 25 a 39 anos Grupo que nunca usou AOC: 5.881 mulheres Grupo que usou AOC durante oito anos ou mais: 3.520 mulheres Grupo restante: 5.891 mulheres
E9. Lidegaard, O, 1998 ⁽²⁰⁾ .	Dinamarca	Caso-controle Caso: 219 com AVC Controle: 1041
E10. WHO, 1998 ⁽²¹⁾ .	África, Ásia, Europa e América Latina	Caso-controle Caso: 3.697 com doença cerebrovascular e 2.196 com AVC Controle: 9.997 sem AVC
E11. Schwartz et al., 1998 ⁽²²⁾ .	EUA	Caso-controle Caso: 175 mulheres com AVC isquêmico, 198 mulheres com AVC hemorrágico Controle: 1.191 mulheres sem AVC
E12. Kemmeren et al., 2002 ⁽²³⁾ .	Holanda	Caso-controle Caso: 203 mulheres com AVC Controle: 925 mulheres sem AVC
E13. Siritho et al., 2003 ⁽²⁴⁾ .	Melbourne, Austrália	Caso controle Caso: 234 mulheres com AVC Controle: 234 mulheres sem AVC
E14. Li et al., 2006 ⁽²⁵⁾ .	China	Coorte Caso: 44 408 usuárias anticoncepcional hormonal (AH) Controle: 75.230 usuárias de dispositivo intrauterino (DIU)

Continua

Quadro 1 (cont.)

Autores /Ano	Local	Tipo de estudo/Método
E15. Cole et al., 2007 ⁽²⁶⁾ .	EUA	Coorte Usuárias de Transdérnico: 98.790 mulheres Usuárias de AOC: 256.981 mulheres
E16. Yang et al., 2009 ⁽²⁷⁾ .	Suécia	Coorte 45.729 mulheres de 30 a 49 anos
E17. Lidegaard et al., 2012 ⁽⁷⁾ .	Dinamarca	Coorte 1.626.158 mulheres acompanhadas: 3.311 tiveram AVC, sendo 1.051 usuárias de MAC e 2.260 não usuárias entre 15-49 anos
E18. Ryan et al., 2014 ⁽²⁸⁾ .	Baltimore, Maryland, EUA	Caso-controle 572 mulheres de 15 a 49 anos Caso: 224 com AVC Controle: 348 sem AVC

Nota: AVC: acidente vascular cerebral; AOC: anticoncepcional oral combinado; DIU: dispositivo intrauterino; MAC: método anticoncepcional.

Categoria 1 - Tipos de anticoncepcionais hormonais e o acidente vascular cerebral

Em 16 artigos analisados, representando a maioria, foi investigada a relação entre o AOC e o AVC. Outros anticoncepcionais hormonais foram abordados em três estudos (E10, E15, E17). O adesivo e o anel vaginal foram investigados juntos em uma pesquisa (E17). O uso de métodos exclusivos de progestágeno, tanto oral quanto injetável, foi abordado em dois estudos (E10, E17), em um (E10) dos quais foi abordado o anticoncepcional injetável combinado.

O risco elevado para apresentar o desfecho AVC entre usuárias de AOC foi evidenciado em 14 estudos. Por outro lado, três artigos evidenciaram não apresentar relação (E5, E11, E16). Ao tratar dos AOCs, algumas variáveis associadas ao risco são levantadas, como o tipo de AVC, dosagem dos hormônios, tipo de progestágeno, tempo de uso, outros fatores de risco associados e a gravidade do AVC. Diante disso, categorias específicas para apresentar esses resultados estão apresentadas a seguir.

O único estudo que investigou usuários de sistema transdérnico (ST) (E15) não registrou casos de AVC no período de 2002 a 2004 (E17)⁽²⁶⁾. Na Dinamarca (E17), uma coorte acompanhou 1.626.158 mulheres entre 1995 e 2009 e registrou casos de AVC, evidenciando risco de 3,15 entre as usuárias de adesivo anticoncepcional e 2,49 entre as que usavam o anel vaginal⁽⁷⁾.

As pesquisas que avaliaram o risco de AVC entre usuárias de métodos exclusivos de progestágeno, seja oral, seja injetável (E10, E17), e o combinado injetável (E11) mostraram que todos são seguros e não aumentam a chance de apresentar esse evento.

Categoria 2 - Uso de anticoncepcional oral combinado e tipos de acidente vascular cerebral

Não houve comparação dos outros métodos quanto ao tipo de AVC. Foram encontrados 15 estudos que abordaram apenas o AVC isquêmico (AVCi) e um abordou apenas o AVC hemorrágico (AVCh). A comparação entre o uso de AOC e ambos os tipos de AVC (AVCi e AVCh) foi abordada em quatro estudos.

Dos quatro, um mostrou risco entre usuárias de AOC mais elevado para AVCh (E14), sendo este um estudo de coorte,

e três mostraram que o uso do método não influenciava na ocorrência de quaisquer dos dois eventos (E5, E11, E16).

Categoria 3 - Uso de anticoncepcional oral combinado e o risco para acidente vascular cerebral, segundo a dosagem de etinilestradiol e tipo de progestágeno

Os AOCs de baixa dosagem apresentam 30 microgramas (0,03 μg) ou menos de etinilestradiol e os de média dosagem contêm 50 microgramas (0,05 μg) de etinilestradiol. As pílulas de primeira geração possuem altas doses de estrogênio (75 a 150 μg), as de segunda geração têm 50 μg e as de terceira geração têm 30 μg , associado ao uso de progestágeno⁽⁶⁾.

Ao analisar a composição e dosagem de etinilestradiol nas composições do AOC, 11 publicações (E1, E3, E5, E6, E8, E3, E11, E13, E14, E15, E16) não analisaram o risco de AVC, comparando as diferentes doses, e cinco ressaltaram esse dado (E2, E4, E9, E12, E17). Dessas, três confirmaram que o uso de formulações com dosagem mais elevada coloca o indivíduo em maior risco (E2, E4, E17). Em contrapartida, duas publicações mostraram que o risco é semelhante, independente da dosagem de estrogênio (E2, E12).

No tocante ao tipo de progestágeno contido nas formulações de AOC, seis pesquisas abordaram essa relação (E2, E3, E7, E9, E12, E17); entretanto, cinco relataram que, de acordo com o componente de progestágeno, o indivíduo pode estar em maior risco; três estudos afirmaram que os AOCs de terceira geração (gestodeno/desogestrel) conferem maior risco que os de segunda geração (levonorgestrel) (E2, E7, E17); e um estudo afirmou o contrário (E9).

Categoria 4 - Tempo de uso

A relação entre tempo de uso de AOC e o risco para a ocorrência do AVC foi identificada em três estudos da amostra final. Em E17, a análise do tempo foi dividida em menor de 1 ano, entre 1 e 4 anos e maior que 4 anos de uso, segundo tipo hormonal, mostrando que não houve uma tendência maior de acordo com a duração do uso⁽⁷⁾.

De forma semelhante, o E11, que fez um agrupamento de duas pesquisas caso-controle para identificar relação entre os AOC de baixa dosagem de hormônio e ocorrência de AVCi

e AVCh, apontou que a ocorrência desses não estava relacionada ao aumento da duração do uso dos AOC, seja uso atual, seja uso passado⁽²²⁾. O E14 mostrou que as mulheres que usam AOC atualmente apresentam maior risco de ter AVCh, quando comparadas àquelas que usaram AOC e pararam nos últimos cinco anos ou há mais de cinco anos, com RR: 3,60; RR: 3,0 e RR: 1,18, respectivamente⁽²⁵⁾.

Categoria 5 - Fatores de risco para acidente vascular cerebral

Nesta categoria foram identificados 11 estudos, 61,1% da amostra final, os quais, além do uso de AOC, analisaram alguns fatores de risco para a ocorrência do AVC. Os principais fatores mensurados foram tabagismo e história de hipertensão arterial, tendo sido avaliados também a classe social, o uso de álcool, enxaqueca, hipercolesterolemia, obesidade e sedentarismo.

Em todos os estudos incluídos na amostra, a presença desses fatores representou aumento significativo da chance de ocorrer AVC e, especificamente, a análise das mulheres que estavam em uso de AOC e a ocorrência desses fatores. O estudo E7 identificou que aquelas que fumam mais de 10 cigarros por dia e usam AOC têm 8,57 mais chances de ter AVC, enquanto aquelas que não fumam têm apenas 3,1⁽¹⁸⁾. Essa mesma relação foi abordada no estudo E8, que identificou que mulheres que usam atualmente AOC e fumam mais de 15 cigarros por dia apresentam risco maior de ter AVC quando comparado ao daquelas que nunca usaram AOC, com RR: 4,9 e RR: 4,2, respectivamente⁽¹⁹⁾.

No estudo E12 foram abordados, além do uso de cigarro, a história de hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes. Nesse estudo, foi identificado que todos esses fatores favorecem a maior chance de ocorrer o AVC nas mulheres em uso atual de AOC quando comparado à chance daquelas que não usam⁽²³⁾.

Categoria 6 - Uso de anticoncepcional oral combinado e gravidade do acidente vascular cerebral

O único estudo que apresentou uma relação do AOC e a gravidade do AVC (E10) teve como objetivo quantificar os impactos clínicos das doenças trombóticas venosas e arteriais entre mulheres jovens não grávidas e avaliar as influências de AOC sobre essas medidas. Foi identificado risco de AVC de 2,4 (IC: 1.4-4.2) nas usuárias de AOC da segunda geração quando comparadas às que não usam AOC. Em relação à gravidade, comparando as usuárias de AOC de segunda geração com as de terceira geração, foi identificado aumento de 30% na taxa de morbidade, 260% na taxa de mortalidade e 220% na taxa de incapacidades⁽²⁰⁾.

DISCUSSÃO

A escassez de estudos abordando outros métodos hormonais pode ser justificada pela introdução recente deles no mercado, quando comparados aos AOCs, além de inexistirem descritores de saúde específicos para cada um deles. A Organização Mundial da Saúde reforça que os demais métodos são relativamente novos e que as informações acerca da segurança

desses métodos entre mulheres com condições clínicas específicas são limitadas⁽⁵⁾, o que foi confirmado nesta revisão.

Foi possível perceber que os AOCs, o anel vaginal e o adesivo mostraram relação com o risco de AVC. Estudos epidemiológicos mostram relação desses com outros eventos tromboembólicos⁽²⁹⁻³⁰⁾. O uso de injetáveis combinados não mostrou aumento do risco; no entanto, o único inquérito que abordou esse MAC ocorreu há mais de uma década. Vale ressaltar o aumento do uso de contraceptivos injetáveis nos últimos anos, sendo considerado em alguns países o método hormonal mais utilizado pelas mulheres⁽³¹⁻³²⁾. Da mesma forma, a prevalência do uso do anel vaginal e do adesivo tem aumentado à medida que se tornam de conhecimento das usuárias e facilmente disponíveis⁽³³⁾.

Chama a atenção no estudo que tratou do sistema transdérmico que o período de acompanhamento das mulheres foi de apenas dois anos, o que pode explicar a ausência de identificação do desfecho AVC⁽²⁶⁾. Estudo recente comprova, ao comparar usuárias do sistema transdérmico e usuárias do anticoncepcional oral combinado, que a exposição média diária ao etinilestradiol e a curva diária de concentração-tempo é semelhante⁽³⁴⁾. Consequentemente, a exposição ao risco de complicações relacionadas a esse componente é igual.

Diante do exposto, é possível perceber a importância do desenvolvimento de pesquisas que investiguem a relação entre o uso desses métodos contraceptivos e o AVC.

Quanto ao uso do AOC e os tipos de AVC, ressalta-se que dois estudos de coorte mostraram resultados divergentes, mesmo com uma amostra elevada^(25,27). Na pesquisa realizada na China foram acompanhadas 44.408 usuárias de AOC entre 1997-2000, cujo risco para AVCh foi de 3,6; para AVCi não houve diferença. A captação dessas mulheres foi rigorosa, pois foram pesquisados municípios com alta prevalência do uso desse método e a coleta de dados foi realizada face a face⁽²⁵⁾. Quanto à pesquisa desenvolvida na Suécia foram acompanhadas 45.729 mulheres entre 1991-2004, evidenciando que usuárias de AOC não se expunham ao risco de AVC, considerando o Risco Relativo < 1. O acompanhamento aconteceu por meio de ligações telefônicas mediante registros nacionais de saúde⁽²⁷⁾. Mesmo investigando um período inferior, o primeiro estudo evidenciou risco mais elevado quando comparado ao segundo.

O estrógeno, componente dos AOCs, é responsável por alterações trombogênicas e pelos fatores de coagulação, o que favorece a formação de trombos e, consequentemente, a possibilidade de desencadear o AVCi⁽²⁾. Além dessa alteração, esse método ocasiona alteração endotelial, causando vasoespasmo e proliferação vascular anormal, o que predispõe ao aparecimento de aterosclerose e hipertensão arterial. Eles podem provocar lesões vasculares, cooperando para o AVC isquêmico e hemorrágico⁽³⁾.

No decorrer das últimas décadas, foram desenvolvidos AOCs com dosagem estrogênica inferior, assim como a associação com progestágenos, na tentativa de reduzir a incidência de eventos tromboembólicos⁽⁵⁻⁶⁾. Nos estudos desta revisão observou-se que as associações mais recentes permanecem registrando o desencadeamento do AVC, independente da dose, e que as pílulas de

terceira geração parecem apresentar risco mais elevado quando comparados aos de segunda geração.

Em revisão sistemática cujo objetivo foi estimar o risco de tromboembolismo venoso, AVC ou infarto do miocárdio (IM) associado à utilização de anticoncepcionais orais e descrever como esses riscos variam de acordo com a dose ou formulação, foram identificados sete estudos. Foi possível verificar que a dose de etinilestradiol mais elevada aumenta 2,7 vezes a chance de ter AVC. Porém, os dados foram insuficientes para estimar o risco de derrame em geração de progestágeno⁽⁹⁾.

No que concerne ao tempo de uso dos AOC os resultados apontam ser o uso atual do AOC o que mais se relaciona ao risco da ocorrência do AVC, a despeito de em quantos anos foi feito o uso. Observa-se também que aquelas mulheres que nunca usaram AOC têm menos chance de ter um AVC quando comparadas àquelas que já usaram. O Ministério da Saúde do Brasil e a Organização Mundial da Saúde concluem em documentos usados na atenção primária em saúde que o uso de AOC tem como complicação o AVC, corroborando tais resultados⁽⁵⁻⁶⁾.

Em relação aos fatores de risco para a ocorrência do AVC foram identificadas no presente estudo várias condições clínicas que se relacionam com o aumento da chance de a mulher ter um AVC. Tais condições clínicas, quando associadas ao uso do AOC, potencializam essa vulnerabilidade. Provavelmente essas mulheres que tiveram algum desses diagnósticos antes do AVC e utilizavam o AOC não foram informadas sobre o risco do uso de AOC e acerca das complicações, durante consultas de planejamento reprodutivo.

A Organização Mundial da Saúde direciona o uso do AOC e aponta que a presença de cefaleia, diabetes, hipertensão arterial, histórico familiar de doenças trombóticas contraindica o uso de AOC, pois tal associação aumenta a chance da ocorrência do AVC entre as usuárias desses métodos⁽⁵⁾.

A gravidade do AVC relacionada ao uso do AOC somente foi relatada em um estudo, no qual a mensuração dessa gravidade não é realizada através de escalas, mas através de desfecho clínico (morbidade, mortalidade e incapacidade). Especificamente para avaliação de AVC, existem escalas que consideram o grau de comprometimento neurológico e que são utilizadas na verificação de novos tratamentos, no acompanhamento da evolução clínica e em decisões terapêuticas. Tais escalas já foram testadas em população no Brasil, apresentando adequada confiabilidade, sendo seu uso possível em pacientes que tiveram AVC e usavam AOC, o que traria resultados mais específicos relacionados à gravidade do AVC relacionada ao uso de AOC⁽³⁵⁾.

Contribuições para a área da enfermagem, saúde ou política pública

É possível assegurar que os resultados apresentados na presente revisão trazem um conhecimento abrangente acerca de uma complicação (AVC) decorrente do uso de métodos hormonais que expõe a mulher jovem a um comprometimento neurológico que pode levar a limitações de suas atividades de vida diária⁽³⁶⁾. Portanto, a presente revisão traz informações que podem contribuir na prática clínica profissional ao nortear o atendimento de mulheres que usam métodos hormonais, enfatizando a necessidade de acompanhamento regular na

busca constante de achados clínicos que possam aumentar o risco de AVC, como enxaqueca, aumento da pressão arterial, dislipidemia e tabagismo⁽⁵⁾.

O enfermeiro, profissional que atua na atenção primária em saúde e parte da equipe multidisciplinar, possui papel fundamental no planejamento reprodutivo realizando consultas de enfermagem na anticoncepção, cuja assistência envolve a educação em saúde acerca de métodos anticoncepcionais, fornecendo orientações detalhadas quanto ao uso correto, complicações, indicações e contraindicações, assim como prescrição do método, acompanhamento e identificação de condições clínicas que expõem a mulher a riscos de saúde.

Dessa forma, é notória a contribuição do estudo na ciência do cuidado na área de saúde da mulher, destacando-se a necessidade de capacitação profissional para prescrição do anticoncepcional de forma segura e para o acompanhamento e orientação acerca de fatores de risco, reações adversas e contraindicações⁽³⁷⁾.

Limitações do estudo

Destaca-se como limitação do estudo a não inclusão de estudos do tipo revisão de literatura, uma vez que foi critério de inclusão artigos originais. Dessa forma, o resultado de outras pesquisas que poderiam estar disponíveis em outras bases de dados menos usuais não foi acessado. Embora seja evidente a preocupação em explorar diferentes bases de dados, a escolha dessas pode ter direcionado os resultados obtidos.

CONCLUSÃO

As pesquisas apresentadas mostram resultados controversos ao tratarem do risco elevado do uso dos AOCs no desencadeamento do AVC no decorrer das últimas décadas, embora a maioria revele que essa relação existe, mesmo em estudos mais recentes. Apesar de outros métodos hormonais combinados terem sido pouco investigados, o adesivo anticoncepcional e o anel vaginal mostraram aumento de risco, ao passo que o sistema transdérmico e o injetável combinado não estiveram associados à incidência dessa condição. Ao tratar dos métodos hormonais exclusivos de progestágeno, os estudos mostraram que são seguros e não aumentam a chance de apresentar esse evento.

Quanto à dosagem do etinilestradiol nos AOCs, os estudos mostraram que o risco é evidente em qualquer dose hormonal, embora dosagem maior apresente mais chance de AVC. A associação com progestágenos como o gestodeno e desogestrel está mais relacionada ao desencadeamento dessa condição clínica. Os achados em relação ao tempo de utilização desse método leva à afirmação de que a incidência da comorbidade independe da quantidade de anos de uso.

Reitera-se que novos inquéritos sejam realizados na busca de identificar a influência do uso de MAC para o desfecho AVC, destacando o anel vaginal, injetáveis combinados, sistema transdérmico e adesivo. Também, dada a escassez de estudos que avaliam a gravidade do AVC relacionada ao uso de AOC, recomenda-se que novas pesquisas sejam realizadas no intuito de investigar o comprometimento neurológico das usuárias de AOC que tiveram AVC.

REFERÊNCIAS

1. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contraceção Hormonal e Sistema Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2011 [cited 2015 Aug 02];96(4):e81-9. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/2011nahead/aop01211.pdf>
2. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* [Internet]. 2011 [cited 2015 Aug 02];9:120-38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096855/pdf/blt-09-120.pdf>
3. Giribela CRG, Melo NR, Silva RCG, Hong VM, Guerra GM, Baracat EC, Consolim-Colombo FM. A combined oral contraceptive containing drospirenone changes neither endothelial function nor hemodynamic parameters in healthy Young women: a prospective clinical trial. *Contraception* [Internet]. 2012 [cited 2015 Aug 02];86:35–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465116>
4. World Health Organization (WHO). Stroke, Cerebrovascular accident [Internet]. 2011 [cited 2015 Aug 02]. Available from: http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/
5. World Health Organization (WHO). Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. 4ª ed. 2012; 142p.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde sexual e saúde reprodutiva. Brasília, 2013. 300p.
7. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [cited 2015 Aug 02];366(24):2257-66. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1208930#t=article>
8. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 02];27(8):CD011054. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011054.pub2>
9. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 [cited 2015 Aug 02];122(2):380-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969809>
10. Whittemore R, Knaf K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53.
11. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. 2005: 3-24
12. Chang KK, Chow LP, Rider RV. Oral contraceptives and stroke: a preliminary report on an epidemiologic study in Taiwan, China. *J Gynaecol. Obstet*. 1986; 24:421-30.
13. Hannaford PC, Croft PR, Kay CR. Oral Contraception and Stroke Evidence From the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke*. 1994; 5:935-42.
14. World Health Organization (WHO). Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*. 1996; 348(9026): 498-505.
15. World Health Organization (WHO). Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 505–10.
16. Petiti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf SH, Quesenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1996; 335:8-15.
17. Heinemann LAJ, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, GuggenmoosHolzmann I, Bruppacher R. Casecontrol study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ*. 1997;3:1502-04.
18. Heinemann LAJ, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, GuggenmoosHolzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic Stroke in Young Women: a european case-control study on oral contraceptives. *Contraception*. 1998;57:29-37.
19. Mant J, Painter R, Vessey M. Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives: an updated analysis of a cohort study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Aug;105(8):890-6.
20. Lidegaard O. Thrombotic diseases in young women and the influence of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(3): S62-7.
21. World Health Organization. WHO. Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Contraception*. 1998; 57:315–24.
22. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth Jr WT, Sidney S, Raghunathan TE, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke*. 1998;29:2277-84.
23. Kemmeren JM, Tanis BC, Van den Bosch MAAJ, Bollen ELEM, Helmerhorst FM, Graaf Y, et al. Risk of arterial thrombosis in

- relation to oral contraceptives (RATIO) Study Stroke. 2002;33(5):1202-08. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=11988591>
24. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA. Risk of Ischemic Stroke Among Users of the Oral Contraceptive Pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 2003;34:1575-80.
 25. Li Y, Zhou L, Coulter D, Gao E, Sun Z, Liu Y, Wang X. Prospective Cohort Study of the association between use of low-dose oral contraceptives and stroke in Chinese women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2006 [cited 2016 Oct 02];15:726-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16761299>
 26. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous Thromboembolism, Myocardial Infarction, and Stroke Among Transdermal Contraceptive System Users. *Obstetrics & Gynecology*. 2007 feb; 109(2):339-46.
 27. Yang L, Kuper H, Sandin S, Margolis KL, Chen Z, Adami HO, Weiderpass E. Reproductive History, Oral Contraceptive Use, and the Risk of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in a Cohort Study of Middle-Aged Swedish Women. *Stroke*. 2009;40:1050-58.
 28. Ryan KA, Cole JW, Saslow K, Mitchell B D, McArdle PF, Sparks MJ, Cheng Y, Kittner SJ. Prevention Opportunities for Oral contraceptive-Associated Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45:893-95.
 29. Kenmuir CL, Jovin T, Jadhav A. Cerebral venous sinus thrombosis in users of a hormonal vaginal ring. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 02];126(4): 830-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132451>
 30. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 02];350:h2135. Available from: <http://www.bmj.com/content/350/bmj.h2135>
 31. Sidze EM, Lardoux S, Speizer IS, Faye CM, Mutua MM, Badji F. Young women's access to and use of contraceptives: the role of providers' restrictions in urban Senegal. *Int Perspect Sex Reprod Health* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 02];40(4):176. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565345>
 32. Mohammed A, Woldeyohannes D, Feleke A, Megabiaw B. Determinants of modern contraceptive utilization among married women of reproductive age group in North Shoa Zone, Amhara Region, Ethiopia. *Reprod Health* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 02];11:13. Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-11-13>
 33. Merki-Feld GS, Gruber IML. Broad counseling for adolescents about combined hormonal contraceptive methods: the choice study. *J Adolesc Health* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 02];54(4): 404-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932259>
 34. Hofmann B, Reinecke I, Schuett B, Merz M, Zurth C. Pharmacokinetic overview of ethinyl estradiol dose and bioavailability using two transdermal contraceptive systems and a standard combined oral contraceptive. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 02];52(12):59-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285808/>
 35. Brito RG, Lins LCRF, Almeida CDA, Ramos Neto ES, Araújo DP, Franco CIF. Specific functional assessments for stroke. *Rev Neurocienc* [Internet]. 2013 [cited 2016 Oct 02];21(4):593-9. Available from: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2013/RN2104/revisao/850revisao.pdf>
 36. Wu X, Min L, Cong L, Jia Y, Liu C, Zhao H, Liu P, Luo Y. Sex differences in health-related quality of life among adult stroke patients in Northeastern China. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 02];21(6):957-61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411132>
 37. Dombrowski JG, Pontes JA, Assis WALM. [Performance of nurses in prescribing hormonal contraceptives in the primary health care network]. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2013 [cited 2016 Oct 02];66(6):827-32. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v66n6/03.pdf> Portuguese.
-