



## A RELAÇÃO ENTRE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E CEFALEIA

*Ellen Camila Rodrigues Dias<sup>1</sup>*

*Lorena Amaral de Alencar Castro<sup>1</sup>*

*Paula Paiva Alves<sup>1</sup>*

*Nicole Souza Melo<sup>1</sup>*

*Marcos Alexandre<sup>2</sup>*

**RESUMO:** A cefaleia é uma dor de intensidade variável, localizada ou difusa, em qualquer região da cabeça, que afeta a maioria mulheres em algum momento da vida. A enxaqueca é uma cefaleia incapacitante, caracterizada por dor grave, geralmente acompanhada de náuseas, fotofobia, fonofobia e osmofobia, podendo ser precedida por sintomas neurológicos focais transitórios (enxaqueca com aura). O sistema nervoso central sofre importante influência dos hormônios sexuais femininos, pelo fato desses aumentarem a excitabilidade neuronal e promoverem a vasodilatação, modulando as vias nervosas da dor e sistemas de neurotransmissores, tendo implicância do desenvolvimento da enxaqueca. O uso de contraceptivos combinados com estrogênio tem contraindicação relativa pelo fato de que o principal risco a essas pacientes é o acidente vascular cerebral, sendo recomendada reavaliação ou descontinuação da contracepção hormonal em mulheres que evoluem com gravidade/frequência crescente de cefaleia, enxaqueca de início recente com aura ou cefaleia persistindo além de três meses de uso.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cefaleia. Contraceptivos hormonais orais. Migrânea.

### 1 INTRODUÇÃO

A cefaleia é uma condição comum que afeta a maioria mulheres em algum momento de suas vidas. Estudos epidemiológicos sobre migrânea também confirmam que até um terço das mulheres experimentam dessa patologia, particularmente durante seus anos férteis. A enxaqueca afeta cerca de 20% das mulheres e é três vezes mais comum que nos homens (MACGREGOR, 2007).

A enxaqueca ou migrânea é uma cefaleia incapacitante, caracterizada por dor de cabeça grave, geralmente acompanhada de náuseas, fotofobia, fonofobia e osmofobia (enxaqueca sem aura). Em cerca de 30% dos pacientes, os ataques de enxaqueca são precedidos por sintomas neurológicos focais transitórios que são chamados de aura

---

<sup>1</sup> Acadêmicas de Medicina da Faculdade Alfredo Nasser.

<sup>2</sup> Médico Neurologista, Orientador da Liga de Neurociências, Professor da Faculdade Alfredo Nasser.

(enxaqueca com aura). Enxaqueca tem um alto impacto socioeconômico, tendo em vista que, durante a crise de enxaqueca, pacientes relataram comprometimento grave ou a necessidade do repouso e quase 40% pacientes com enxaqueca têm cinco ou mais dias de dor de cabeça por mês (NAPPI *et al.*, 2013).

Estudos sugerindo que a migrânea em mulheres jovens é associado a um risco aumentado de acidente vascular cerebral isquêmico geram preocupações particulares quanto ao efeito adicional de outros fatores de risco, como o uso de contraceptivos orais (CO's) (MACGREGOR, 2013).

Aproximadamente 60,0% das mulheres em idade reprodutiva utilizam algum método contraceptivo. Essa prevalência atinge cerca de 70% no Brasil, sendo que os anticoncepcionais orais (ACO) e a esterilização feminina são os métodos mais comuns (23,0%) (CORRÊA *et al.*, 2017).

Decisões de iniciar ou continuar o tratamento com CO's são influenciados por riscos de segurança e efeitos colaterais não nocivos de “incômodo”. Cefaleia é um efeito colateral que é frequentemente mencionado como uma razão não para iniciar ou continuar o uso de CO's (LODER, BUSE; GOLUB, 2005).

Cerca de 50-60% das mulheres com enxaqueca apresentam crises durante a menstruação e isso está associado ao súbito declínio dos níveis do hormônio estrogênio nessa fase do ciclo menstrual. Além disso, até 20% das mulheres com enxaqueca tem crises somente no período perimenstrual. O primeiro dia antes da menstruação é o dia em que a mulher tem mais chance de ter uma crise. Um pouco mais de 15% das mulheres com enxaqueca tem sua primeira crise na época da sua primeira menstruação. O uso de contraceptivos orais pode dificultar o controle das crises, e pílulas com menor concentração de estrogênio podem favorecer o controle, inclusive no caso da enxaqueca menstrual (TEXEIRA, 2012).

## **2 METODOLOGIA**

Foi realizado uma revisão bibliográfica a partir de artigos relacionados ao tema, das bases de dados do Scielo, NCBI, PubMed, utilizando os seguintes descritores: Cefaleia em mulheres, Cefaleia e Anticoncepção Hormonal, Anticoncepcionais e Migrânea, Riscos do uso de Anticoncepcionais orais, “Oral Contraceptives and Headache”, “Oral Contraceptives and Migraine” com intuito de analisar as variáveis de interesses com os dados da literatura.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os contraceptivos hormonais são o método reversível mais utilizado pela população feminina brasileira para planejamento familiar e consiste da associação entre um estrogênio (em geral, etinilestradiol) e um progestagênio; ou em apresentações de progestagênio isolado sem o componente estrogênico. Estão disponíveis em diversas formulações e vias de administração (oral, intramuscular, implantes subdérmicos, transdérmica, vaginal e associado à sistema intrauterino). Agem com a finalidade de bloquear a ovulação, ao inibir a secreção dos hormônios folículo-estimulante e luteinizante; espessam o muco cervical dificultando a passagem dos espermatozoides; tornam o endométrio não receptivo à implantação e alteram a secreção e peristalse das tubas uterinas (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

Além de ser uma forma eficaz de contracepção, está bem estabelecido que os CO's fornecem benefícios não contraceptivos, incluindo riscos reduzidos de carcinoma ovariano, carcinoma endometrial, agudo doença inflamatória pélvica, doença fibrocística do mama, cistos ovarianos, gravidez ectópica, distúrbios menstruais, e anemia. Vários riscos dos COs também são bem estabelecidos, especialmente o acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso, e trombose venosa cerebral (LODER, BUSE, GOLUB, 2005).

Na mulher, a menstruação, o uso de contraceptivos hormonais, gravidez e menopausa são conhecidos por influenciar a ocorrência da enxaqueca. As enxaquecas em mulheres são mais prováveis de ocorrer quando os níveis séricos de estradiol estão diminuindo, como durante a fase pré-menstrual ou pós-parto, e quando os níveis de estradiol são instáveis e imprevisíveis, como na menarca e na perimenopausa. (FAUBION; CASEY; SHUSTER, 2012).

A literatura mostra que o sistema nervoso central (SNC) sofre uma importante influência dos hormônios sexuais femininos. Existem receptores de estrogênio e progesterona distribuídos pelas estruturas corticais e subcorticais do cérebro. Desta forma, os estrogênios e a progesterona podem modular vias nervosas importantes no processamento da dor e vários sistemas de neurotransmissores que têm vindo a ser implicados na fisiopatologia da enxaqueca. Diversos estudos de investigação básica, com modelos experimentais animais, demonstraram que os hormônios sexuais femininos aumentam a excitabilidade neuronal e promovem a vasodilatação através do aumento da concentração de cálcio e diminuição da concentração de magnésio, da síntese e libertação de óxido nítrico e neuropeptídeos, e da ativação de receptores mediadores de vasodilatação. Os sistemas serotoninérgico, adrenérgico

e GABAérgico são também modulados pelos esteroides ováricos, embora em graus diferentes e com potenciais efeitos contrastantes no desenvolvimento da enxaqueca (RIBEIRO, 2012).

Hormônios esteroides sexuais, sejam endógenos ou administrados, podem afetar a dor em geral e a enxaqueca em particular por meio de uma variedade de mecanismos neurovasculares. As propriedades neuroativas dos esteroides sexuais parecem alterar o limiar da enxaqueca em mulheres suscetíveis. O estradiol, a progesterona e a testosterona são sintetizados e metabolizados pelo cérebro. Eles podem induzir efeitos rápidos anestésicos, sedativos/hipnóticos e anticonvulsivantes no cérebro. Eles também aumentam ou diminuem a excitabilidade neuronal, e isso pode variar dependendo do fluxo sanguíneo arterial local (*WORLD HEALTH ORGANIZATION, WORLD HEADACHE ALLIANCE, INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY AND EUROPEAN HEADACHE FEDERATION, 2007*).

Para ficar mais claro, algumas definições sobre a relação da enxaqueca na mulher em 2004, o termo enxaqueca menstrual foi definido pela Classificação Internacional de Distúrbios da Cefaleia, 2ª Edição. A enxaqueca menstrual pura refere-se à enxaqueca sem aura que ocorre no primeiro ou segundo dia do ciclo menstrual, enquanto a enxaqueca relacionada com a menstruação ocorre em outros momentos além do primeiro ou segundo dia do ciclo menstrual. Cefaleia induzida por hormônio exógeno refere-se à cefaleia que se desenvolve ou piora dentro de 3 meses após o início (FAUBION; CASEY; SHUSTER, 2012).

As mulheres que têm enxaqueca sem aura antes de iniciar a pílula anticoncepcional frequentemente notam que possuem crises de enxaqueca durante o intervalo sem pílula. Durante a semana sem pílula, os níveis de estrogênio caem - exatamente como na enxaqueca menstrual e com o mesmo efeito. Contraceptivos hormonais combinados não devem ser administrados a mulheres com enxaqueca com aura. Isso ocorre porque o estrogênio nos contraceptivos pode aumentar o risco de um acidente vascular cerebral (AVC) (*WORLD HEALTH ORGANIZATION, WORLD HEADACHE ALLIANCE, INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY AND EUROPEAN HEADACHE FEDERATION, 2007*).

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 AVC (LIMA *et al.*, 2017).

Devido à preponderância de evidências de que a enxaqueca com aura está associada a um risco elevado de derrame comparado à enxaqueca sem aura, e a suposição de que esse risco seria ainda mais elevado pelo uso de contraceptivos contendo estrogênio, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (2006) e a Organização Mundial de Saúde (2004) considerou que a enxaqueca com aura é uma contraindicação absoluta ao uso da contracepção hormonal combinada. A Força-Tarefa sobre Contraceptivos Orais Combinados e Terapia de Reposição Hormonal da Sociedade Internacional de Cefaleia (2000), no entanto, tem diretrizes um pouco mais liberais, afirmando: “Há um risco potencialmente aumentado de AVC isquêmico em mulheres com enxaqueca que usam contracepção hormonal combinada e têm fatores de risco adicionais que não podem facilmente ser controlado, incluindo enxaqueca com aura. É preciso avaliar e avaliar individualmente esses riscos”.

Assim, o uso de contracepção hormonal combinado em mulheres com enxaqueca com aura não é estritamente contraindicado pela Sociedade Internacional de Cefaleia. Ao avaliar o risco de contracepção contendo estrogênio ou terapia hormonal em pacientes com enxaqueca e enxaqueca com aura, a Sociedade Internacional de Cefaleia sugere que outros fatores de risco independentes para AVC também sejam avaliados e levados em consideração, incluindo idade maior que 35 anos, tabagismo, dislipidemia, história familiar de doença arterial <45 anos e outras comorbidades médicas relevantes (ou seja, obesidade [índice de massa corporal > 30], diabetes, doença vascular conhecida) (BOUSSER *et al.*, 2000).

Dores de cabeça associadas a contraceptivos hormonais combinados geralmente melhoram à medida que o uso continua. Recomenda-se a reavaliação ou descontinuação da contracepção hormonal combinada em mulheres que evoluem com gravidade/frequência crescente de cefaleia, enxaqueca de início recente com aura ou cefaleia persistindo além de 3 meses de uso (EDLOW; BARTZ, 2010).

O tratamento da enxaqueca exige vários níveis de intervenção, sendo o primeiro a relação médico-doente, a qual desempenha um papel fundamental no esclarecimento e educação do doente, na identificação de fatores desencadeantes e na prevenção de fatores de cronicidade. Uma correta compreensão da doença, por parte do doente, contribui para uma melhor prevenção e adesão à terapêutica, aumentando, deste modo, a sua qualidade de vida (RIBEIRO, 2012).

Para as enxaquecas menstruais, as terapias tradicionais abortivas e profiláticas para a enxaqueca, incluindo naproxeno e ácido mefenâmico, triptanos e derivados de ergot, também se mostraram mais eficazes do que o placebo. Esses métodos podem ser terapia de primeira

linha, particularmente em mulheres para as quais o uso de estrogênio é contraindicado (EDLOW; BARTZ, 2010; TEPPER, 2013).

Os contraceptivos somente de progestagênio e os não hormonais não estão associados a aumento de risco para Tromboembolismo venoso (TEV), sendo dessa forma indicados para pacientes de risco para TEV ou história pessoal prévia de TEV (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

#### **4 CONCLUSÕES**

Ainda é pequeno o número de estudos para se estabelecer um consenso sobre a conduta a ser realizada nos casos do uso de anticoncepcionais orais e as cefaleias, contudo, com base na sua fisiopatologia, é reconhecida a existência de uma relação entre ambos.

Como citado, o Sistema Nervoso Central (SNC) sofre importante influência dos hormônios sexuais femininos, pelo fato de existirem receptores de estrogênio e progesterona distribuídos por estruturas do cérebro e estes aumentarem a excitabilidade neuronal e promoverem a vasodilatação. Com isso, os estrogênios e a progesterona podem modular vias nervosas da dor e vários sistemas de neurotransmissores, tendo implicância do desenvolvimento da enxaqueca. Ou seja, os hormônios esteroides sexuais, sejam eles endógenos ou administrados, podem afetar a dor em geral e a enxaqueca em particular.

Os riscos envolvidos no uso de CO's são conhecidos e bem estabelecidos, principalmente em pacientes que possuem enxaqueca com aura, isto é, aquelas que apresentam sinais neurológicos focais transitórios. Tendo isso em vista, os contraceptivos combinados com estrogênio têm contraindicação relativa devido ao fato de que o principal risco a essas pacientes é o acidente vascular cerebral.

Por fim, é recomendada a reavaliação ou descontinuação da contracepção hormonal combinada em mulheres que evoluem com gravidade/frequência crescente de cefaleia, enxaqueca de início recente com aura ou cefaleia persistindo além de 3 meses de uso.

## REFERÊNCIAS

- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology, authors. *Practice Bulletin ACOG. n. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. **Obstet Gynecol.** v. 107, p. 1453-72, 2006.*
- BOUSSER, M. J. *et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. **Cephalalgia**, v. 20, n. 3, p. 155-6. Abr., 2000.*
- BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, S. C. Contraceção Hormonal e Sistema Cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 96, n. 4, p. e81-e89, abr. 2011.
- CORRÊA DAS *et al.* Fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais no Brasil. **Rev. de Saúde Pública.** v. 51, n. 1, 2017.
- EDLOW, A. G.; BARTZ, D. *Hormonal Contraceptive Options for Women With Headache: A Review of the Evidence. **Rev. Obstet Gynecol.**, v. 3, n. 2, p. 55-65, 2010.*
- FAUBION, S. S.; CASEY, P. M.; SHUSTER, L. T. *Hormonal Contraception and Migraine Clinical Considerations. **Current Pain and Headache Reports**, v. 16, n. 5, p. 461-6, may 2012.*
- LIMA, A. C. S. *et al.* Influência de anticoncepcionais hormonais e ocorrência de acidente vascular cerebral: revisão integrativa. **Rev Bras Enferm** [Internet], v. 70, n. 3, p. 675-83, maio-jun. 2017.
- LODER, E. W.; BUSE, D. C.; GOLUB, J. R. *Headache and Combination Estrogen-Progestin Oral Contraceptives: Integrating Evidence, Guidelines, and Clinical Practice. **Headache**, v. 45, p. 224-31, 2005.*
- MACGREGOR, A. *Contraception and Headache. **American Headache Society**, v. 53, p. 247-76, 2013.*
- \_\_\_\_\_. *Migraine and use of combined hormonal contraceptives: a clinical review. **Fam Plann Reprod Health Care**, v. 33, n. 3, 2007.*

NAPPI, R. E. *et al.* *Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice?* ***The Journal of Headache and Pain***, v. 14, n. 66, 2013.

RIBEIRO, H. J. M. **Influência Hormonal na Enxaqueca**. 57 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012.

TEPPER, D. Enxaqueca Menstrual - Material Educativo sobre Cefaleia. ***The Journal of Head and Face Pain***, 2013.

TEXEIRA, R. A. Particularidades da Enxaqueca na Mulher. **Instituto do Cérebro de Brasília**, 2012.

*THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY TASK FORCE ON COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES & HORMONE REPLACEMENT THERAPY. Cephalalgia*, 2000.

*WORLD HEALTH ORGANIZATION, WORLD HEADACHE ALLIANCE, INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY AND EUROPEAN HEADACHE FEDERATION. Information on female hormones for women with headache*, 2007.

*WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 3. ed. Geneva: World Health Organization, 2004.