
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E ANTIBIÓTICOS: UMA BREVE REVISÃO.

DRUG INTERACTIONS BETWEEN ORAL CONTRACEPTIVES AND ANTIBIOTICS: A BRIEF REVIEW.

Leticia Carvalho Palomo¹; Patricia Ucelli Simioni^{2*}; Elaine Cristina Berro³

1 - Bacharel em Biomedicina, Faculdade de Americana. Departamento de Biomedicina, Faculdade de Americana (FAM), Americana, SP, Brasil.

2 - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes, Cidade Universitária - Campinas, SP

3 - Departamento de Biomedicina, Faculdade de Americana (FAM), Americana, SP, Brasil.

RESUMO:

Os anticoncepcionais orais são medicamentos compostos por dois hormônios sintéticos, estrógeno e progesterona. São utilizados para evitar uma gravidez, através de um mecanismo de inibição da ovulação, assim como prevenir doenças do sistema reprodutor feminino. Com sua utilização de forma contínua e correta, sua eficácia é considerada alta. Quando os anticoncepcionais orais começaram a ser utilizados, existia certa desconfiança quanto a sua eficiência, baseada no fato de que algumas mulheres engravidavam mesmo tomando-os corretamente. Com as investigações, concluiu-se que determinados antibióticos causavam a diminuição da eficácia dos anticoncepcionais, devido os mecanismos farmacocinéticos envolvidos nessa interação medicamentosa. São mecanismos que interferem na eficácia do anticoncepcional oral: a eliminação da microbiota intestinal natural, pela ação do antibiótico e também a elevação da concentração do citocromo P-450, comumente no uso de tetraciclina e rifampicina, que faz com que o anticoncepcional seja excretado mais rápido que o normal. É importante ressaltar que não são todos os antibióticos que interferem na eficácia do anticoncepcional oral. Mas isto não exclui o fato de que é necessário o conhecimento das possíveis interações medicamentosas e o uso correto do medicamento.

Palavras-chave: Anticoncepcionais orais, antibióticos, interações medicamentosas, mecanismos farmacocinéticos, eficácia.

ABSTRACT:

Oral contraceptives are drugs made up of two synthetic hormones, estrogen and progesterone. They are used to prevent pregnancy through a mechanism of inhibition of ovulation, as well as prevent diseases of the female reproductive system. With its continuous and correct use, its effectiveness is considered high. When oral contraceptives began to be used, there was some mistrust as to their effectiveness, based on the fact that some women became pregnant even taking them properly. With the investigations, it was concluded that certain antibiotics caused a decrease in the effectiveness of contraceptives due to the pharmacokinetic mechanisms involved in this drug interaction. These mechanisms interfere with the efficacy of oral contraceptives: the elimination of the natural intestinal microbiota by the action of the antibiotic and also the elevation of cytochrome P-450 concentration, commonly in the use of tetracyclines and rifampicin, which causes the contraceptive to be excreted more quicker than normal. It is important to note that it is not all antibiotics that

interfere with the effectiveness of oral contraceptives. But this does not exclude the fact that it is necessary to know the possible drug interactions and the correct use of the drug.

Keywords: Oral contraceptives; antibiotics; drug interactions; pharmacokinetic mechanisms; efficacy.

1. INTRODUÇÃO

Os anticoncepcionais orais têm por finalidade impedir a concepção, além de prevenir doenças comuns do sistema reprodutor feminino. Podem ser compostos por dois hormônios sintéticos (estrógeno e progesterona) ou apenas de progestogênio (SILVA, 2017).

Existem dois tipos de anticoncepcionais orais: os anticoncepcionais hormonais orais combinados e os anticoncepcionais hormonais de progestogênio. Os anticoncepcionais orais combinados são os mais eficazes devido a sua composição de estrógeno e progesterona, proporcionando uma inibição da ovulação e alteração físico-química do endométrio e muco cervical, o que dificulta a penetração do espermatozoide no óvulo. Mesmo com o benefício de prevenir doenças comuns do sistema reprodutor feminino, os anticoncepcionais hormonais orais combinados também podem levar a complicações sérias de saúde, tais como: acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e trombose venosa profunda. Mas deve-se levar em consideração que essas complicações são mais frequentes em mulheres que já possuam um histórico familiar dessas doenças, assim como mulheres tabagistas em qualquer faixa etária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Os anticoncepcionais orais combinados classificam-se em: monofásicos, bifásicos e trifásicos. Nos monofásicos, a dose dos esteroides é a mesma em todos os comprimidos. Nos bifásicos, a dose dos esteroides se divide em duas dosagens diferentes. Já nos trifásicos divide-se em três dosagens diferentes. Os anticoncepcionais orais combinados dividem-se por geração (primeira, segunda, terceira e quarta), sendo que cada geração apresenta uma diminuição da dosagem, para redução dos efeitos colaterais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Os anticoncepcionais hormonais orais de progestogênio, são menos eficazes que os anticoncepcionais orais combinados, devido a sua baixa dose de progestogênio, o que o torna indicado para lactantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A administração do anticoncepcional oral e do antibiótico concomitantemente um dos fatores que contribui para a falha contraceptiva, devido à redução da eficácia do anticoncepcional causada pela interação com o antibiótico. Porém, apenas alguns antibióticos que reduzem a eficiência dos anticoncepcionais, são eles: as penicilinas (amoxicilina e ampicilina), tetraciclina e rifampicina (SILVA, 2017).

Amoxicilina e ampicilina fazem com que ocorra a redução da absorção do anticoncepcional oral devido à diminuição das bactérias que hidrolisam os conjugados estrogênicos (BRANDT, 2018).

Outro mecanismo que reduz a eficácia do anticoncepcional é a indução enzimática que os antibióticos tetraciclina e rifampicina fazem, reduzindo a duração de ação do anticoncepcional oral no organismo (TURCATO, 2016).

Deste modo, o objetivo deste trabalho de revisão bibliográfica é explicar sucintamente, o porquê e como ocorrem esses mecanismos de interação medicamentosa entre os anticoncepcionais hormonais orais e antibióticos, assim como as aplicações clínicas e mecanismos de ação de cada um deles.

2. METODOLOGIA

Revisão bibliográfica, através da busca de trabalhos de autores nacionais e internacionais, publicações e artigos científicos, nos sites de pesquisa Scielo, Pubmed, Google Acadêmico entre outros.

3. REVISÃO

3.1 Anticoncepcionais

3.1.1 O histórico dos anticoncepcionais orais

O uso de medicamentos para contracepção é algo estudado há muitos anos. Quando não se tinha conhecimento adequado sobre fármacos e seus efeitos adversos, eram utilizados medicamentos contraceptivos que possuíam em sua formulação substâncias altamente tóxicas que causavam reações adversas severas e complexas, podendo levar a pessoa a óbito. Devido aos efeitos deletérios causados por medicamentos e práticas adotadas para evitar uma gravidez naquela época, cientistas iniciaram buscas para a obtenção de um método seguro e eficaz para o controle da natalidade (SOUZA, 2005).

Em 1963, Rock, Pincus e Garcia, profissionais de obstetrícia, deram início ao estudo de agentes progestogênicos em mulheres que não conseguiam engravidar. Nesse estudo, comprovou-se que a ovulação podia ser suprimida de forma prolongada. Essa comprovação fez com que se iniciassem outros estudos que resultaram na descoberta da

utilização de hormônios sexuais femininos sintéticos (estrógeno e progesterona) para o controle da fertilidade humana e a busca de fármacos contraceptivos utilizados nos dias atuais (SOUZA, 2005).

3.1.2 Aplicações clínicas dos anticoncepcionais orais

Os anticoncepcionais hormonais orais têm como principal objetivo a prevenção de uma gravidez indesejada, bem como também auxiliar na prevenção de doenças comuns no sistema reprodutor feminino (cistos ovarianos, câncer de ovário ou endométrio, doença inflamatória pélvica e doença mamária benigna), além da melhora dos sintomas pré-menstruais e regulação do ciclo menstrual (SILVA, 2017). Dentre as diversas formas de contracepção existentes, os anticoncepcionais orais são os mais utilizados pelas mulheres brasileiras (VALVERDE, 2015)

3.1.3 Classificações dos anticoncepcionais orais

Os anticoncepcionais orais são classificados em: anticoncepcionais orais combinados e anticoncepcionais orais de progestogênio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

3.1.4 Anticoncepcionais hormonais orais combinados

Segundo o Ministério da Saúde (2002), os anticoncepcionais hormonais orais têm como componentes básicos o estrógeno e a progesterona que atuam respectivamente na inibição da ovulação e na alteração das características físico-químicas do endométrio e muco cervical, dificultando a migração dos espermatozoides. Essa combinação é considerada muito eficaz, se utilizada de maneira correta e consistente, tendo no primeiro ano de uso de 0,1%, de taxa de falha, aumentando gradativamente com o decorrer dos anos. Seus efeitos adversos consistem em: alterações de humor, náuseas, vômitos, cefaleia, tontura e sangramento intermenstrual. Complicações sérias também são possíveis, sendo elas: acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e trombose venosa profunda, sendo todas essas complicações mais prováveis ainda em mulheres tabagistas, em qualquer faixa etária. Além da contracepção, os anticoncepcionais hormonais orais combinados também têm benefícios, pois ajudam a reduzir a frequência de cistos funcionais no ovário, reduzem a incidência de adenocarcinoma de ovário e endométrio, auxiliam na

redução da doença benigna de mama e reduzem a dismenorreia e hipermenorreia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

3.1.5 Anticoncepcionais hormonais orais de progestogênio

Os anticoncepcionais hormonais orais de progestogênio possuem como componente apenas o progestogênio em dose muito baixa, o que os torna menos eficazes em comparação aos anticoncepcionais hormonais orais combinados. Atuam promovendo o espessamento do muco cervical e inibindo a ovulação. Geralmente são indicados para lactantes, por sua baixa dose hormonal, tendo uma taxa de falha de 0,5% no primeiro ano de uso e podendo chegar a 1%. Alterações no fluxo menstrual, sensibilidade mamária e cefaleia são efeitos adversos. Assim como os anticoncepcionais orais combinados, os anticoncepcionais orais de progestogênio também previnem as doenças benignas de mama e adenocarcinomas de ovário ou endométrio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

3.1.6 Classificações por geração dos anticoncepcionais hormonais orais combinados

Os anticoncepcionais hormonais orais combinados (AHOC) são classificados como de primeira, segunda, terceira e quarta geração. A evolução se deve à necessidade de alterações nas composições dos AHOC, pois a Organização Mundial da Saúde (OMS) estipula a necessidade de fórmulas de baixa dosagem. As pílulas de primeira geração eram compostas pelo mestranol e noretisterona, mas por conterem dosagens consideradas altas, costumavam causar cefaleia intensa e deixaram de ser utilizadas. As de segunda geração apresentam etinistradiol e levonorgestrel, sendo elas comercialmente denominadas: Ciclo 21, Microvlar e Level, que ainda são utilizadas nos dias atuais. As de terceira geração têm como componentes o etinistradiol associado com progestrôgenos modernos como o gestodeno (Tâmisa, Adoless e Ginesse), Ciproterona (Selene, Diane35 e Diclin), Drospirenona (Elani, Yaz e Yasmin) e Desogestrel (Mercilon e Cerazette). As de quarta geração (Zoelye Stezza) possuem a drospirenona, cloromadinona e acetato de nomegestrol, combinadas com estrogênios. Seus efeitos adversos são bem menores do que no uso das pílulas de terceira geração, sendo elas a melhor opção até o momento para a contracepção (BRANDT, 2018).

3.1.7 Mecanismos de ação dos anticoncepcionais hormonais orais

Segundo Silva (2017), há dois hormônios produzidos pela hipófise: Hormônio Folículo-Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH). Em conjunto, esses são importantes na regulação do crescimento e desenvolvimento humano, na produção de hormônios essenciais na puberdade e na regulação dos processos reprodutivos, além de outras funções. O FSH estimula a espermatogênese nos homens e estimula a secreção de estrógeno e progesterona que controlam o ciclo menstrual e a ovulação.

Brandt (2018) afirma que as pílulas anticoncepcionais são compostas de hormônios sintéticos que “imitam” o estrógeno e a progesterona. Quando se administra esses dois hormônios de forma combinada, o FSH e LH não são produzidos pela hipófise, consequentemente não ocorrendo o processo de ovulação.

Para um entendimento melhor da ação do estrógeno e a progesterona, Silva (2017) explica que o estrógeno sintético invalida a secreção de FSH que é o responsável pela proliferação das células ovarianas e também estimulador da produção de estrógeno natural, não ocorre a maturação total dos folículos ovarianos, que posteriormente formariam os óvulos maduros. A progesterona sintética inibe a secreção de LH, responsável por estimular a produção de progesterona natural, que auxilia na preparação do útero para possível implantação de embrião. Se não houver a fecundação, ocorre a menstruação. A progesterona sintética também diminui a frequência de pulsos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que é essencial para o processo de ovulação, além de também modificar o aspecto do muco uterino, tornando-o mais espesso para que não se tenha a penetração de espermatozoides.

3.1.8 Ciclo menstrual

O ciclo menstrual corresponde à cerca 28 dias sendo dividido em três fases: fase folicular, fase ovulatória e fase lútea. A fase folicular tem duração de 9 a 23 dias e inicia-se no primeiro dia da menstruação. A fase ovulatória dura no máximo três dias. Após o término da fase ovulatória, inicia-se a fase lútea, que se estende até o início do fluxo menstrual (CAMURÇA, 2016).

3.2 Antibióticos

3.2.1 Histórico dos antibióticos

Serra (2002, p.1-4), descreve que a história dos antibióticos se divide em três eras. A primeira é a era dos alcaloides, onde foi registrado sucesso no tratamento da malária e disenteria amebiana, através da utilização de extratos e derivados de plantas.

A segunda era, mais conhecida como era dos compostos sintéticos, originou-se através da descoberta feita em 1910 pelo cientista Paul Ehrlich. Ehrlich testou o sexcentésimo sexto composto arsênico, observando que o mesmo era ativo contra a bactéria *Treponema pallidum*, causadora da sífilis. Desde então esse composto passou a ser utilizado no tratamento da sífilis até 1940, sendo seu uso substituído pelo uso da penicilina (SERRA, 2002).

A terceira era conhecida também como era moderna dos antibióticos, foi caracterizada pelo controle de infecções por *Streptococcus pneumoniae*, ainda com o uso das sulfonamidas. No final do ano de 1940, as bactérias que até então eram combatidas pelas sulfonamidas, passaram a apresentar resistência às mesmas, sendo iniciados estudos sobre o potencial e aplicações da penicilina (SERRA, 2002).

A descoberta da penicilina ocorreu por acaso. Um médico chamado Alexander Fleming, esqueceu algumas culturas de microrganismos em seu laboratório. Quando retornou percebeu que na cultura de *Staphylococcus*, havia-se formado um bolor que fez com que as colônias a sua volta sumissem. Posteriormente Fleming e Pryce, constataram que o bolor era um fungo do gênero *Penicillium*, que produzia a substância penicilina, responsável pelo seu efeito bactericida. Desde então o nome Penicilina passou a ser utilizado até os dias atuais (CALIXTO, 2012).

Os estudos e testes feitos com a penicilina mostraram que ela eliminava infecções estreptocócicas e estafilocócicas além de diversas infecções causadas por outros agentes microbianos. Seu uso clínico foi o que originou a classe mais variada utilizada: β -Lactâmicos (SERRA, 2002).

3.2.2 Aplicações clínicas dos antibióticos

Os antibióticos pertencem a uma classe de medicamentos muito utilizada na profilaxia e tratamento de infecções causadas por microrganismos patogênicos, podendo

ser de origem animal, sintética ou química (ANVISA, 2007).

Na Tabela 1 têm-se os nomes dos antibióticos e os respectivos microrganismos dos quais foram extraídos.

Tabela 1: Antibióticos e seus respectivos micro-organismos.

Nome	Data da descoberta	Microrganismo
Penicilina	1929 -1940	<i>Penicillium notatum</i>
Tirotricina	1939	<i>Bacillus brevis</i>
Griseofulvina	1939 - 1945	<i>Penicillium griseofulvum</i> <i>Dierckx</i> <i>Penicillium janczewski</i>
Estreptomicina	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Bacitracina	1945	<i>Bacillus lincheniformis</i>
Cloranfenicol	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>
Polimixina	1947	<i>Bacillus polymyxa</i>
Framicetina	1947-1953	<i>Streptomyces lavendulae</i>
Clortetraciclina	1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Cefalosporina C, N e P.	1948	<i>Cephalosporium sp.</i>
Neomicina	1949	<i>Streptomyces fradiae</i>
Oxitetraciclina	1950	<i>Streptomyces rimosus</i>
Nistatina	1950	<i>Streptomyces noursei</i>
Eritromicina	1952	<i>Streptomyces erithreus</i>
Espiramicina	1954	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
Vancomicina	1956	<i>Streptomyces orientalis</i>
Kanamicina	1957	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
Ácido fusídico	1960	<i>Fusidium cocineum</i>
Lincomicina	1962	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Gentamicina	1963	<i>Micromonospora purpurea</i>
Tobramicina	1968	<i>Streptomyces tenebraeus</i>

Fonte: Adaptado de SERRA (2002).

3.2.3 Classificações dos antibióticos

Serão abordadas somente as principais classes de antibióticos que interagem com os anticoncepcionais orais. São descritos como antibióticos que diminuem a eficácia dos anticoncepcionais: as penicilinas (amoxicilina, ampicilina), tetraciclinas e rifampicina (SILVA, 2017).

3.2.3.1 Penicilinas

A penicilina é um dos grupos mais importantes dos antibióticos beta-lactâmicos que se destacou entre “os grandes medicamentos do século XX”. (PEREIRA, 2018). A penicilina foi e ainda é de grande auxílio ao combate de diversos microrganismos patogênicos, sendo originada através de um bolor pertencente ao gênero *Penicillium* (CALIXTO, 2012).

De acordo com Greenberger (1996, apud MURO, 2009, p.4), a amoxicilina e ampicilina são penicilinas de segunda geração, que atuam no combate a cocos gram-negativos e Gram-positivos e boa parte de bacilos Gram-negativos. Possuem amplo espectro, sendo a amoxicilina a que possui maior absorção no trato digestivo, alcançando até 90% da dose administrada. Disponíveis em comprimido e xarope são usadas comumente para tratar infecções de ouvido, garganta, dente, urina, pneumonia e também a erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* que é a principal causa de gastrites e úlceras no estômago.

Silveira e colaboradores (2006, apud CALIXTO, 2012) descrevem que o mecanismo de ação da amoxicilina e ampicilina é decorrente da inibição da enzima transpeptidase, essencial na síntese do peptidoglicano, importante componente da parede celular das bactérias. Sem o peptidoglicano, não ocorre a preservação da integridade da bactéria, ocasionando a sua morte.

3.2.3.2 Tetraciclinas

A ANVISA (2007) descreve as tetraciclinas como antibióticos de amplo espectro de ação e que atuam contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, espiroquetas, clamídias, micoplasma e até alguns protozoários. São bacteriostáticas em doses terapêuticas, ou seja, a tetraciclina por si só não causa a morte da bactéria, mas inibe seu crescimento no meio, facilitando a ação do nosso sistema imunológico. Seu tratamento é aplicado em infecções transmitidas sexualmente pelos microrganismos *N.gonorrhoeae*

(Gonorreia), *Haemophilus ducreyi* (Cancro mole), *Treponema pallidum* (Sífilis), *Chlamydia trachomatis* (Clamídia) e também em infecções causadas por cólera, actinomicose e brucelose.

As tetraciclinas penetram no microrganismo através de um processo ativo de difusão e ligam-se na porção 30S do ribossomo, fazendo um bloqueio da ligação do RNA transportador, o que impede que se finalize a síntese proteica (ANVISA, 2007).

3.2.3.3 Rifampicina

A rifampicina é classificada como antibiótico semissintético pertencente à classe de ansamicinas, derivado da rifamicina B, produzida através de um processo de fermentação da bactéria *Streptomyces mediterranei*. A rifampicina age contra diversas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo sua principal aplicação ao tratamento da tuberculose, hanseníase e indivíduos que mantiveram contato com portadores de meningite meningocócica (DE SOUZA, 2005).

A rifampicina se liga a RNA polimerase, fazendo um bloqueio da síntese de RNA mensageiro. Conseqüentemente não ocorre a produção das proteínas essenciais para a formação do DNA da bactéria (DE SOUZA, 2005).

3.3 Interações medicamentosas entre anticoncepcionais orais e antibióticos

Assim como qualquer outro fármaco, os contraceptivos orais têm seus efeitos adversos. Nesse sentido busca-se reduzir as concentrações de estrogênios nas formulações, de modo que a incidência desses efeitos diminua. Mesmo que as concentrações mais baixas sejam bastante efetivas para a contracepção, a eficácia do anticoncepcional corre o risco de ser diminuída se houver o uso conjunto de outros fármacos, sendo essa alteração de eficácia conhecida como interação medicamentosa (SILVA, 2017).

Uma interação medicamentosa ocorre quando a resposta de um fármaco é alterada no uso concomitante com outro fármaco. Essa resposta pode ser positiva, gerando um aumento da eficácia de ambos os fármacos ou pode ser negativa, causando toxicidade e diminuição da eficácia dos fármacos (KATZUNG, 2010).

Os mecanismos pelos quais os fármacos podem interagir são classificados em farmacocinéticos, farmacodinâmicos ou interações combinadas. É de muita importância o

conhecimento do mecanismo de interação medicamentosa e de métodos que evitem essa interação, pois esse pode influenciar a trajetória do fármaco (KATZUNG, 2010).

Os principais mecanismos que fazem com que ocorra uma diminuição de eficácia do anticoncepcional no uso conjunto ao antibiótico são os mecanismos farmacocinéticos, excepcionalmente os processos de absorção e metabolismo dos dois fármacos citados (TURCATO, 2016). Não serão comentadas neste trabalho as outras possíveis interações (farmacodinâmicas ou interações combinadas), por não serem aplicadas a interação medicamentosa entre anticoncepcional e antibiótico.

3.4 Mecanismos farmacocinéticos

A farmacocinética é o estudo do caminho que um fármaco percorre no organismo, desde sua administração até a sua eliminação (KATZUNG, 2010).

3.4.1 Redução da absorção do anticoncepcional hormonal combinado oral no intestino

O uso de AHOC e antibiótico (AB) resulta em uma maior excreção urinária ou fecal do AHCO. Isso se deve pelo fato de que o antibiótico além de combater as bactérias alvo da infecção, pode eliminar as bactérias da microbiota intestinal natural (SOUZA, 2005).

As bactérias da microbiota intestinal natural, sendo *Clostridium sp.*, uma das principais, são responsáveis pela hidrólise dos conjugados estrogênicos, gerando o estrógeno ativo que posteriormente é absorvido pelo fígado através da circulação entero-hepática. Com a quantidade de estrógeno ativo diminuída, o AHOC não é corretamente absorvido, sendo excretado nas fezes e urina (BRANDT, 2018).

A absorção gastrointestinal de fármacos pode ser afetada pelo uso concomitante de outros agentes que (1) apresentam uma grande área de superfície sobre a qual o fármaco deve ser absorvido, (2) possuem a capacidade de ligação ou quelação, (3) alteram o pH gástrico, (4) modificam a motilidade gastrointestinal ou (5) afetam as proteínas de transporte, como a glicoproteína-P (KATZUNG, 2010, p.987). Os antibióticos da classe de penicilinas, amoxicilina e ampicilina são exemplos de fármacos que alteram a microbiota intestinal e por consequência disso, reduzem a absorção do AHCO, diminuindo sua eficácia (SILVA, 2017).

3.4.2 Aumento do metabolismo hepático devido à indução enzimática do sistema microsomal

A eficácia do AHOC é diminuída no uso concomitante com antibióticos da classe Tetraciclina devido a um aumento do metabolismo hepático. Esse aumento do metabolismo hepático ocorre porque as tetraciclina são indutoras enzimáticas, que elevam a concentração do Citocromo P-450, aumentando metabolismo de fase II. Isso faz com que AHOC seja excretado mais rapidamente reduzindo sua meia-vida no organismo (TURCATO, 2016).

Como observado na (Tabela 2), além da tetraciclina, a rifampicina também é um indutor enzimático do Citocromo P-450, sua indução enzimática ocorre da mesma forma que no mecanismo das tetraciclina, porém de modo potente, sendo a interação da rifampicina com anticoncepcionais, a mais elucidada e com alta probabilidade de ocorrer (TURCATO, 2016).

Tabela 2: Classificação de susceptibilidade de interação entre AHOC e AB.

Classe	Fármacos	Interação farmacocinética e/ou interação farmacodinâmica.
Improvável interação	Cefalexina; Clindamicina; Doxicilina; Minociclina; Fenoximetilpenicilina; Cloranfenicol, Neomicina [2,3, 8, 9, 13].	Inexistência de interação fundamentada. Em casos excepcionais, avalia-se a ocorrência de emese e diarreia antibiótico induzida.
Possível interação	Rifampicina; Rifabutina; amoxicilina; azitromicina; eritromicina, ampicilina, penicilina; tetraciclina; metronizadol [1, 2, 3, 6, 8, 9, 12, 13,20]	Associação com potente indutor enzimático do metabolismo microsomal hepático, eleva catabolismo hepático dos agentes estrógenos/progestágenos e reduz o tempo de meia-vida e eficácia. Microbiota intestinal eleva o ciclo entero-hepático e a biodisponibilidade dos CO; os antibióticos interferem na microbiota atuante, resultando em diminuição de níveis do CO e em alteração de eficácia. Emese e diarreia antibiótico induzida implicam na redução de absorção do CO.
Interação elucidada	Rifampicina; [1, 2, 3, 6, 7, 9, 12, 20].	Segue descrição de associação com potente indutor enzimático abordado pela classificação "Possível interação". O fármaco rifampicina classifica-se como potente indutor das enzimas do citocromo P-450.

Fonte: Adaptado de Turcato (2016).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante evidenciar que as propriedades dos anticoncepcionais orais podem sofrer interações no uso conjunto com antibióticos. Antibióticos de amplo espectro como penicilinas (amoxicilina e ampicilina), tetraciclina e rifampicina, podem causar redução de eficácia se empregados em conjunto com o anticoncepcional oral, com redução da absorção do anticoncepcional oral no intestino bem como a eliminação precipitada do mesmo, devido ao aumento do metabolismo hepático causado pela indução enzimática do sistema microsossomal.

Embora os anticoncepcionais orais sejam consideravelmente eficazes, isto não exclui o fato de que seu usuário tenha que ter conhecimento de possíveis interações medicamentosas que afetam a eficiência do medicamento. Ciente dessas possíveis interações medicamentosas é necessário o uso de outro método de contracepção durante o período de tratamento com antibiótico e até sete dias após o fim do tratamento, considerando a meia vida necessária para eliminação do antibiótico.

5. REFERÊNCIAS

ANVISA. **Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico**. Brasília: 2007. Disponível em: http://anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/lactamicos.htm. Acesso em: 10 de ago. de 2019.

BRANDT, Gabriela Pinheiro; OLIVEIRA, APR; BURCI, Lígia Moura. **Anticoncepcionais Hormonais na Atualidade: Um Novo Paradigma para o Planejamento Familiar**. **Revista Gestão e Saúde**, v. 18, n. 1, p. 54-62.

BRASIL *et al.* **Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010**. 2010.

CALIXTO, Carolina Maria Fioramonti, *et al.* **Penicilina: efeito do acaso e momento histórico no desenvolvimento científico**. **Química Nova na escola**, v. 34, n. 3, p. 118-123, 2012.

CAMURÇA, Renata Toscano Sobreira *et al.* **Interferência dos hormônios femininos na ansiedade em mulheres durante o ciclo menstrual**. 2016.

DE OLIVEIRA, Henry Johnson Passos *et al.* **Educação em saúde como forma preventiva do uso indiscriminado dos antibióticos.** *Revista Saúde-UNG-Ser*, v. 11, n. 1 ESP, p. 52, 2018.

DE SOUZA, Fabiane Ribeiro *et al.* Associação de antibióticos e contraceptivos orais. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 4, n. 3, p. 221-225, 2005.

DE SOUZA, Marcus Vinícius Nora. Rifampicina, um importante fármaco no combate à tuberculose. *Rev. Bras. Farm*, v. 86, n. 3, p. 92-94, 2005.

KATZUNG, Bertram G. *Farmacologia: básica e clínica*. 10.ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2010. 1046 p.

MÍDIAS DIGITAIS II. **Anticoncepcionais orais**. Rio Grande do Sul. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/espmat/disciplinas/midias_digitais_II/modulo_II/pilulas.htm>. Acesso em: 1 nov.2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Assistência em planejamento familiar**. Brasília: 2002. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0102assistencia2.pdf>>. Acesso em: 1 nov.2018.

MURO, Luis Fernando Ferreira *et al.* **Farmacocinética e farmacodinâmica da penicilina.** *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*- ISSN: 1679-. Ano VII – Número 12- Janeiro de 2009.

PAGE, C; CURTIS, M; SURTER, M; WALKER, M; HOFFMAN, B.**Farmacologia Integrada**. São Paulo: Manole, 1999.

PEREIRA, Ana Leonor, João Rui. **Alexander Fleming (1881-1955): da descoberta da penicilina (1928) ao prêmio Nobel (1945).** *História: revista da Faculdade de Letras da Universidade do Porto*, v.6, 2018.

SCIENCE HISTORY INSTITUTE. **Alexander Fleming**. Filadélfia: 2017. Disponível em: <<https://www.sciencehistory.org/historical-profile/alexander-fleming>>. Acesso em: 04 de ago. de 2019.

SERRA, Henrique A. A História dos antibióticos. **Pediatra preceptor da Enfermaria de Especialidades do Instituto da criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.** Disponível em: http://profiva.dominiotemporario.com/doc/Micro_AHistoriadosAntibioticos, 2002.

SILVA, Natália Cristina Sousa *et al.* **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS.** *ÚNICA Cadernos Acadêmicos*, v. 3, n. 1, 2017.

TURCATO, Thamires CC; CORREA, Milena A. Tonon. **Interação medicamentosa pertinente a fármacos antibióticos e agentes anticoncepcionais femininos.**

VALVERDE, Alexandra. **Pílulas anticoncepcionais x Malhação.** Paraná. Disponível em: < <https://www.alexandravalverde.com/pilula-anticoncepcional-x-malhacao>. Acesso em: 12 de jun.de 2019.

Autor(a) Para correspondência:

Patrícia Ucelli Simioni

Email: psimioni@gmail.com

Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes, Rua Monteiro Lobato, 255, Cidade Universitária, 13083862 - Campinas, SP - Brasil

Recebido: 08/12/2020 Aceite: 31/12/2021