

CONTRACEPTIVOS ORAIS E A INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA COM OS ANTIBIÓTICOS

Maria Clara Esteves Maurício¹

Francisco Xavier Junior²

Tarsila da Conceição Silva³

mariaclaraesteves3rios@gmail.com

ÁREA DE CONHECIMENTO: Ciências da saúde

RESUMO:

Um dos métodos contraceptivos mais usados são os anticoncepcionais orais, a modo que estão disponíveis em uma variedade de concentrações e formulações. Já os antibióticos são medicamentos com ação antimicrobiana podendo ser naturais ou sintéticos. Trata-se de serem classes de medicamentos completamente diferentes, porém amplamente prescritos no Brasil e no mundo. O uso do antibiótico em conjunto com um contraceptivo oral leva a uma interação medicamentosa, resultando na perda de eficácia da contracepção. Pela importância dessa interação, realizou-se o estudo de alguns artigos e autores de portais acadêmicos, que foram analisados cuidadosamente para obter melhores resultados sobre esta interferência entre os fármacos e qual atitude tomar para evitar resultados indesejados.

PALAVRAS-CHAVE: antibióticos; anticoncepcionais orais; interação medicamentosa.

INTRODUÇÃO

Há tempos encontramos nas literaturas científicas uma grande discussão a respeito da interação entre antibióticos e anticoncepcionais orais. Isso porque, ambos os medicamentos estão entre os mais prescritos mundialmente. O uso de métodos contraceptivos tem aumentado nos últimos anos no Brasil, sendo que cerca de 27% da população feminina em idade fértil têm preferência por utilizar pílulas anticoncepcionais, método este popular e usado por aproximadamente 100 milhões de mulheres no mundo (FEBRASGO, 2010). Estima-se que em 2030, 778 milhões de

¹ Acadêmica do 5º período curso de Farmácia da Faculdade Univértix na cidade de Três Rios (RJ).

² Acadêmico do 3º período curso de Farmácia da Faculdade Univértix na cidade de Três Rios (RJ).

³ Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. Especialista em Qualidade e Segurança no Cuidado ao Paciente. Docente da Faculdade Vértice Trirriense – UNIVERTIX.

mulheres utilizem estes medicamentos para prevenção de gravidez ou tratamento para alguma doença que precise reposição destes hormônios (ONU, 2016).

Em 1961, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) o primeiro anticoncepcional chamado Enovid, uma combinação de noretinodrel com mestranol. Após disso, várias outras formulações foram introduzidas no mercado, apesar de que, atualmente, muitas dessas passaram a não ser mais comercializadas, como as que contém noretinodrel (BRUNTON, 2019).

As pílulas anticoncepcionais orais são divididas em contraceptivos combinados de primeira, segunda e terceira geração, e podem ser monofásicos, bifásicos e trifásicos. A classificação por geração é decorrente das alterações de composição dos contraceptivos orais. As pílulas de primeira geração (mais antigas) eram compostas de mestranol (estrogênio) e noretisterona (progestógeno), com muito efeitos colaterais e não sendo mais utilizadas. As de segunda geração apresentam o etinilestradiol em doses de 30 a 50 µg além do levonorgestrel, e ainda são empregadas. As de terceira geração apresentam o etinilestradiol em doses de 30 µg ou menos e progestógenos mais modernos, sendo os mais usados hoje (POLI *et al.*, 2009 *apud* BRANDT *et al.*, 2016).

Quanto ao ciclo de distribuição dos hormônios, as pílulas monofásicas apresentam quantidades fixas de estrogênio e progestina em cada pílula, diferente das preparações bifásicas e trifásicas que apresentam 2 a 3 pílulas que contém quantidades diferentes de ingredientes ativos para serem ingeridos ao longo dos 21 dias seguidos por um período de 7 dias sem ingestão, sendo este conhecido como período de pausa (BRUNTON, 2019).

Esta classe de fármaco atua impedindo a ovulação e, conseqüentemente, prevenindo a gravidez, porém, também é empregada para muitas outras coisas como a terapia hormonal na menopausa, farmacoterapia da endometriose, puberdade precoce, hirsutismo, transição de gênero, tratamento da infertilidade, câncer de mama, entre outros (BRUNTON, 2019).

Trata-se de um método relativamente seguro e eficaz para a contracepção, sendo que as taxas de fracasso em 1 ano são levemente superiores a 0,1% (BRUNTON, 2019). Este fracasso deve-se a diversos fatores, sendo um deles a interação medicamentosa. Existem muitos relatos vinculando a perda da eficácia contraceptiva diante da administração concomitante de antibióticos.

O presente trabalho visa a estudar a interação medicamentosa que ocorre entre os contraceptivos orais e os antibióticos, entendendo e evidenciando os mecanismos de ocorrência, a fim de minimizar as consequências através da orientação de atitudes pertinentes que as pacientes devem tomar quando estão fazendo tratamento com esses dois fármacos simultaneamente.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O sistema reprodutor feminino

O estudo para obtenção da contracepção se desenvolveu pela necessidade de praticar atividades sexuais apenas para prazer carnavais, consumir lações afetivos amorosos, sem ter como objetivo a reprodução. Principalmente pelo fato de que as mulheres estão cada vez mais inseridas dentro do mercado de trabalho, não tendo tanto tempo e nem querendo ser donas de casa (MARCELINO, 2006).

Os anos reprodutivos femininos são definidos por variações mensais de secreção de hormônios correspondendo as alterações nos ovários e em outros órgãos, sendo denominadas ciclo menstrual. Ele dura em média 28 dias, podendo também ser de 21 ou 45 dias, sendo esses associados à menor fertilidade. Em condições normais, apenas um óvulo é liberado para a tuba uterina, onde o endométrio uterino é preparado para a fecundação, esse processo chama-se ovulação. Isso ocorre inteiramente por causa dos hormônios (HALL, 2011).

O sistema hormonal consiste em três hormônios principais, o hormônio de liberação hipotalâmica chamado de liberador de gonadotropinas (GnRH), hormônios sexuais hipofisários anteriores, que são o folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) secretados em resposta ao GnRH, e os hormônios ovarianos que são estrogênio e progesterona e secretados em resposta ao FSH e LH (HALL, 2011).

As mudanças ovarianas dependem inteiramente do FSH e LH, já que na ausência deles os ovários permanecem inativos. Eles estimulam as células alvo ovarianas a se combinarem com receptores específicos dessas células, aumentando o crescimento e proliferação das mesmas. A secreção de LH é de extrema importância para o crescimento folicular final e para a ovulação, pois além de causar a rápida dilatação folicular, promove a secreção de progesterona. O corpo lúteo cresce até 7 a

8 dias após a ovulação, então ele involui e perde as funções secretoras e ocorre a menstruação. Estudos mostram que a infusão de estrogênio na primeira metade do ciclo causa o crescimento acelerado dos folículos e, durante esse período, a secreção de FSH e LH é ligeiramente suprimida, e a progesterona ajuda a aumentar ainda mais esse efeito supressor. Em seguida, o LH aumenta abruptamente e o FSH também, o que faz com que ocorra a ovulação (HALL, 2011).

Os primeiros contraceptivos orais

De acordo com Brunton (2019), no século XX foi desenvolvido o conceito de que as secreções do corpo lúteo suprimiam a ovulação durante a gravidez. Na década de 1950, verificou-se que as progestinas impediam a ovulação em mulheres. Isso resultou de suas tentativas de tratar a infertilidade com combinações de estrogênio-progestina. Percebeu-se que o tratamento bloqueava com eficácia a ovulação na maior parte das mulheres. Entretanto, as preocupações com os possíveis efeitos colaterais do estrogênio utilizado levaram ao uso de uma progestina isolada nos estudos. O noretinodrel foi um dos compostos usado, e os lotes iniciais desse composto eram contaminados com uma pequena quantidade de mestranol, um tipo de estrogênio. Quando este foi removido, notou-se que o tratamento com noretinodrel isolado levava a um maior sangramento de escape e a inibição da ovulação menos consistente. Dessa forma, o mestranol foi reincorporado a preparação, tendo esta combinação sido empregada no primeiro ensaio clínico em larga escala de contraceptivos orais.

Na mesma década, estudos clínicos realizados em Porto Rico e no Haiti estabeleceram quase o completo sucesso contraceptivo da combinação noretinodrel-mestranol. Em 1961, o Enovid (noretinodrel com mestranol) foi a primeira “pílula” aprovada pela FDA para uso como agente contraceptivo. Com isso, em 1962 houve a aprovação do Ortho-novum (noretindrona com mestranol). Por volta de 1966, já havia inúmeras preparações utilizando mestranol ou etinilestradiol associados a uma progestina (BRUNTON, 2019).

Como foi observado que o estrogênio tem essa capacidade de suprimir a ovulação, as pílulas anticoncepcionais orais são combinações de estrogênio e progestina, este último atua acentuando a viscosidade do fluído cervical, provocando

uma alteração no revestimento endometrial que impede a implantação do ovo. Existem variadas fórmulas, aquelas que contém os dois hormônios com quantidades altas, médias ou baixas de estrogênio e formulações contendo apenas progesterona, apesar de esta última mostrar ser menos eficaz (SOUZA, 2005).

Farmacologia dos contraceptivos orais

Quando os anticoncepcionais orais são ingeridos, o estrógeno e a progesterona são rapidamente absorvidos do trato gastrointestinal para a corrente circulatória, sendo conduzidos até o fígado para serem metabolizados, onde metade do estrogênio é transformado em compostos sem atividade contraceptiva (CORRÊA, 1998).

Os compostos se misturam à bile e são lançados novamente no trato gastrointestinal, onde uma parte é eliminada nas fezes e outra sofre ação das bactérias entéricas, convertendo em estrogênio ativo, sendo reabsorvidos e aumentando a concentração hormonal na corrente sanguínea (CORRÊA, 1998). Por sua vez, ocorre a supressão dos fatores hipotalâmicos de liberação, o que provoca uma deficiência na secreção dos hormônios gonadotróficos FSH e LH, impedindo o crescimento dos folículos ovarianos (SOUZA, 2005).

Atualmente, as fórmulas para administração de contraceptivos por via oral empregam estradiol, estrogênios conjugados, ésteres de estrona e outros, que são absorvidos mais especificamente no intestino. Esses hormônios ligam-se à proteínas plasmáticas, principalmente à globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) e a albumina sérica. Após isso, penetram nas células por difusão passiva, exercendo seus efeitos através de sua interação com membros de uma superfamília de receptores nucleares, conhecidos como receptores de estrogênio (ER) – alfa (ER α) e beta (ER β). Um receptor clonado acoplado à proteína G, GPR30, também interage com esse hormônio (BRUNTON, 2019).

As formulações micronizadas proporcionam uma grande superfície de absorção, o que aumenta a biodisponibilidade. Entretanto, os estrógenos naturais são rapidamente metabolizados pelo fígado, enquanto os estrógenos sintéticos são degradados de forma mais vagarosa. Esses estrogênios sofrem recirculação entero-hepática por meio de conjugação com sulfato e gliconato, secreção biliar dos

conjugados e hidrólise por enzimas bacterianas no intestino, sendo reabsorvidos e apresentando novamente o efeito contraceptivo (BRUNTON, 2019).

Quanto às progesteronas, os compostos com atividades biológicas são conhecidos como progestinas e incluem os hormônios derivados da 17 α -acetoxiprogesterona, os derivados da 19-nortestosterona e o norgestrel, entre outros compostos. No plasma, ligam-se à albumina e à globulina de ligação aos corticosteróides, sendo que a 19-nortestosterona une-se também à SHBG. Nas células, as progestinas se ligam a receptores de progesteronas (PR). Algumas ainda se ligam a receptores de glicocorticóides, androgênios e mineralocorticóides, inibindo suas atividades progestacionais. Elas sofrem rápido metabolismo de primeira passagem, por isso são necessárias preparações com altas doses micronizadas. Esse hormônio é metabolizado no fígado, formando metabólitos que são excretados na urina (BRUNTON, 2019).

Contraceptivos orais e a interação com antibióticos

A interação medicamentosa é um evento clínico onde uma substância interfere na absorção, distribuição, metabolização ou eliminação de um certo fármaco, ou seja, essas interações envolvem processos farmacocinéticos. Elas ocorrem por diversos motivos, sendo benéficas ou maléficas (FERREIRA, 2019). Assim, como muitos fármacos, os contraceptivos orais tendem a ter sua eficácia diminuída por certos medicamentos, como é o caso dos antibacterianos orais.

Os antibióticos têm a finalidade de eliminar ou diminuir a multiplicação das bactérias no organismo. Contudo, a microbiota intestinal é composta por bactérias que são as consideradas “boas” por fazerem parte da quebra e da absorção de nutrientes e substâncias para a corrente sanguínea. Os antibióticos não têm especificidade suficiente, agindo também sobre bactérias essenciais ao organismo, causando prejuízo. Bactérias benéficas, como as do gênero *clostridium* spp., são responsáveis pela hidrólise dos conjugados de estrogênio. Portanto, o ciclo entero-hepático dos contraceptivos orais é alterado, não alcançando níveis plasmáticos suficientes para que o medicamento funcione como programado (AMADO, 2011).

Entretanto, conforme já explicitado, somente a absorção dos estrogênios é afetada. Anticoncepcionais compostos apenas de progestinas não sofrem

interferência da administração concomitante com os antibacterianos, já que seus metabólitos não são excretados na bile (AMADO, 2011).

Foi observado por Silva e Rocha (2013) que a ocorrência desse tipo de interferência na ação dos contraceptivos orais é mais frequente quando há a administração coincidente de antibióticos de amplo espectro. De acordo com Silva (2017, p.6):

A interação dos anticoncepcionais com o uso simultâneo da Penicilina (ampicilina, amoxicilina), é explicado devido a alteração da flora intestinal, diminuindo a recirculação entero-hepática dos estrogênios. A Tetraciclina induz as enzimas do sistema microsomal hepático, alterando a flora intestinal bacteriana. Já a Rifampicina, induz o sistema microsomal hepático, intensificando o metabolismo dos anticoncepcionais.

METODOLOGIA

“A Revisão Bibliográfica é parte de um projeto de pesquisa, que releva explicitamente o universo de contribuições científicas de autores sobre um tema específico” (SANTOS e CANDELORO, 2006, p.43).

A pesquisa apresentada trata-se de uma revisão bibliográfica a respeito da interação medicamentosa entre contraceptivos orais e antibióticos. Para tal, foram utilizadas como base de consulta de publicações as plataformas eletrônicas Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*), Google Acadêmico, Portal de Periódicos CAPES, PubMed e Lilacs. As buscas utilizaram como palavras-chave: antibióticos, anticoncepcionais orais, interação medicamentosa, metabolismo. Além das plataformas citadas, livros de fisiologia e terapêutica farmacológica também foram base de pesquisa. Artigos que, depois de lidos, não se enquadravam no objetivo do trabalho foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A incidência de pessoas que terão interferências no organismo pelo uso simultâneo de medicamento é desconhecida. Porém, algumas interações podem ser previstas, como é o caso do uso de um anticoncepcional com um antibiótico (FERREIRA, 2019). Em 1971, uma interação medicamentosa foi observada

envolvendo a rifampicina, antibiótico usado na prevenção e tratamento de tuberculose. Neste caso, foi relatado a ocorrência de sangramento intermenstrual, considerado como um sinal clínico de perda da eficácia da contracepção. Mais tarde, amoxicilina, ampicilina, griseofulvina, metronidazol e tetraciclina também foram associados a perda de eficácia de contraceptivos em mais casos clínicos (ZHANEL, 1999).

Com base nesses dados, o farmacêutico deve estar atento às prescrições para evitar falhas que possam resultar em consequências indesejadas para as pacientes, por meio dessas interações. A atenção farmacêutica é indispensável para evitar essa situação. Portanto, o profissional dessa área deve ter conhecimentos amplos sobre a farmacologia dos medicamentos, e assim, evitar quaisquer complicações futuras. Segundo Silva (2017), “a dispensação de um medicamento, vai muito além da venda, está em conhecer os pacientes e orientá-los da melhor maneira possível sobre como usar o produto comprado.”

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle de natalidade tornou-se um objetivo para mulheres atuais, sendo que os contraceptivos orais são uns dos métodos mais eficazes e utilizados mundialmente para atingir este objetivo. A eficácia desses fármacos é notavelmente elevada. Todavia, como qualquer outro, eles estão sujeitos a interações medicamentosas que podem alterar sua farmacocinética e farmacodinâmica. Os antibióticos são exemplos de fármacos que podem causar essas interferências.

Diante do estudo realizado, o farmacêutico, ao identificar uma prescrição com antibióticos, sejam eles de amplo espectro ou não, deve questionar a paciente sobre a utilização de anticoncepcional oral e alertá-la sobre as consequências que o uso dos dois em conjunto pode trazer. Ademais, o profissional pode indicar algum outro método contraceptivo, como o uso de preservativos feminino ou masculino, diafragma em conjunto com espermicidas, entre outros.

REFERÊNCIAS

AMADO, L. R.; CARNIEL, T. Z.; RESTINI, C. B. A. Interações medicamentosas de anticoncepcionais com antimicrobianos e álcool relacionado à prática de automedicação. Goiânia: **Centro Científico Conhecer: Enciclopédia Biosfera**, v. 7, n. 13, p. 1451- 1465, out. 2011. Disponível em:

<<http://www.conhecer.org.br/enciclop/2011b/ciencia%20da%saude/interações%20medicamentosas.pdf>>. Acesso em: Agosto de 2020.

BRANDT, G. P.; RODRIGUES, A. P.; BURCI, L. M. **Conhecimentos de usuárias de anticoncepcionais orais acerca de hábitos e interações medicamentosas em uma unidade básica de saúde**. Curitiba: Faculdade Herrero, 2016. Disponível em: <http://revistas.ufpr.br/academica/article/view/50667/31866>. Acesso em: 10 set 2020.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; et al. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13° ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

CORREA, Elisabete Míriam de Carvalho; ANDRADE, Eduardo Dias de; RANALI, José. Efeito dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. **Rev Odontol Univ São Paulo**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 237-240, July 1998. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-06631998000300007&lng=en&nrm=iso>. access on: August, 2020.

DREON, Bruna; VASSOLER, Sabrina; BRAGHINI, Cássia Cristina; TASCA, Fernanda Mahle. Interação medicamentosa entre os anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos. ISSN 2526-9437. **ID online** v2, n1, 2018/1.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Manual de Orientação Anticoncepção**. São Paulo, SP: FEBRASGO; 2010.

FERREIRA, Thâmella Barbosa; BREDE, Rafaella Pena; MENDES, Renata de Freitas. **Interação medicamentosa: o uso de anticoncepcional oral concomitante a rifampicina, um antibiótico**. IV Jornada de Iniciação Científica do UNIFACIG – 07 e 08 de novembro de 2019.

GUIMARAES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035&lng=en&nrm=iso>. Access on: August 4th.

HALL, John E. **Trato da fisiologia médica**. Tradução: Alcides Marinho Junior et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

LIGA DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **64% das mulheres usaram algum tipo de método anticoncepcional em 2015**. ONU News, 2016.

MARCELINO, E. H. P. A anticoncepção como instrumento do planejamento familiar e da saúde. Porto Alegre: **Scientia Medica**, v. 16, n. 4, p. 168-171. 2007. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/1618>. Acesso em: Setembro de 2020.

RANG, H. P.; DALE M. M; RITTER J. M; MOORE P. K. **Farmacologia**. 5ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

SANTOS, Vanice dos; CALENDORO, Rosana. **Trabalhos acadêmicos: uma orientação para pesquisas e normas técnicas**. Porto Alegre: AGE, 2006.

SILVA, Luma Meirelles; ROCHA, Marcia. Interações medicamentosa dos anticoncepcionais com outros fármacos. Centro de pós-graduação Oswaldo Cruz: **Revista Oswaldo Cruz**, 2013. Disponível em: http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_09_SILVA_Luma_Meirelles_da_Silva_-_ROCHA_Marcia_Rocha.pdf. Acesso em: Agosto de 2020.

SILVA, Natália Cristina de Souza; THOMAZ, Alice Pereira Silva; MELO, Jessica Alves; MARTINS, Soraya Brigída Miranda. Interações medicamentosas com contraceptivos orais. **Unica: Cadernos Acadêmicos**. Ipitanga, 2017. Disponível em: <http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/57>. Acesso: Agosto de 2020.

SOUZA, Fabiane Ribeiro de; MEIRA, Ana Luisa T.; MENDES, Lucélia Maíssa; COSTA, André Leonardo C. Associação de antibióticos e contraceptivos orais. Salvador: **Ci. méd. Biol**, 2005. Disponível em: <https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4204>. Acesso em: Setembro de 2020.

VAIANO, Bruno. **Uso mundial de antibióticos aumentou 65% em 16 anos. E isso é um problema**. Editora Abril: Revista Superinteressante, 2018. Disponível em : <https://super.abril.com.br/saude/uso-mundial-de-antibioticos-aumentou-65-em-16-anos-e-isso-e-um-problemao/>. Acesso em: Setembro de 2020.

ZHANEL, George G.; SIEMENS, Shannon; SLAYTER, Kathryn; MANDELL, LIONELL. **Antibiotic and oral contraceptive drug interactions: Is there a need for concern?**. Canada: The Canadian Journal of Infections Diseases vol. 10,6, 1999. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3250726/#:~:text=Oral%20contraceptives%20should%20not%20be,with%20reduced%20oral%20contraceptive%20effectiveness>. Access on: September 2020.