



ALEXANDRE FRANCO DE OLIVEIRA

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE ANTIBIÓTICOS E
ANTICONCEPCIONAIS**

Caçapava, SP

2022

ALEXANDRE FRANCO DE OLIVEIRA

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE ANTIBIÓTICOS E
ANTICONCEPCIONAIS**

Monografia apresentada à Banca Examinadora da Faculdade Santo Antônio, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia
Orientador: Prof. Dr^a. Túlia de Souza Botelho

Caçapava, SP

2022

Ficha catalográfica elaborada pelo bibliotecário(a) com CRB

ALEXANDRE FRANCO DE OLIVEIRA

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE ANTIBIÓTICOS E
ANTICONCEPCIONAIS**

Monografia apresentada à Banca Examinadora da Faculdade Santo Antônio, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia
Orientador: Prof. Dr^a. Túlia de Souza Botelho

Caçapava, 01 de dezembro de 2022.

Avaliação/nota:

BANCA EXAMINADORA

_____	Nome da instituição
Titulação e Nome	
_____	Nome da instituição
Titulação e Nome	
_____	Nome da instituição
Titulação e Nome	

RESUMO

A grande área de estudo do presente trabalho foi a Enfermagem tendo como tema norteador a interação medicamentosa entre antibióticos e anticoncepcionais. Os contraceptivos orais são o método mais empregado de considerada eficácia, entretanto antibióticos são compostos naturais ou sintéticos que podem inibir o crescimento de bactérias. Assim o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a interferência de alguns antibióticos quando interagidos com anticoncepcionais orais. O tipo de pesquisa a ser realizada foi uma Revisão de Literatura, onde foram pesquisados livros, dissertações e artigos científicos selecionados através de busca nas seguintes bases de dados (livros, sites de banco de dados etc.) Scielo, CAPES, Pubmed, Lilacs, como autores como Aquino; Gonçalves; Passos (2021), Mendonça; Rodrigues (2017) entre outros. O período dos artigos pesquisados foram os trabalhos publicados nos últimos 20 anos. As palavras-chave utilizadas na busca foram: Anticoncepcionais. Antibióticos. Interação. Como resultado foram encontradas pesquisas sobre a interação entre os principais antibióticos como as Penicilinas, Rifampicina, Amoxicilina; Tetraciclina entre outros. Concluindo-se que embora haja casos como adversos entre os demais antibióticos somente a Rifampicina apresentou forte interação com o uso de contraceptivos.

Palavras-chave: Contraceptivo. Antibióticos. Interação.

ABSTRACT

The large area of study of the present study was nursing with the theme of drug interaction between antibiotics and contraceptives. Oral contraceptives are the most widely used method of considered efficacy, however antibiotics are natural or synthetic compounds that can inhibit the growth of bacteria. Thus, the aim of this study was to conduct a literature review on the interference of some antibiotics when interacted with oral contraceptives. The type of research to be carried out was a Literature Review, where selected books, dissertations and scientific articles were searched through search in the following databases (books, database sites, etc.). Scielo, CAPES, Pubmed, Lilacs, as authors such as Aquino; Gates; Passos (2021), Mendonça; Rodrigues (2017) among others. The period of the articles surveyed were the papers published in the last 20 years. The keywords used in the search were: Contraceptives. Antibiotics. Interaction. As a result, research was found on the interaction between the main antibiotics such as Penicillins, Rifampicin, Amoxicilline; Tetracycline among others. In conclusion, although there are cases as adverse among the other antibiotics, only Rifampicin presented strong interaction with the use of contraceptives.

Keywords: Contraceptive. Antibiotics. Interaction.

LISTA DE TABELAS

01 Resumo dos diferentes Antibiótico encontrados na literatura e a interação com o anticoncepcional.....	14
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	10
3	METODOLOGIA.....	10
4	RESULTADOS	10
5	DISCUSSÃO	15
6	CONCLUSÃO.....	16
	REFERÊNCIAS.....	16

1 INTRODUÇÃO

Uma questão controversa em doenças infecciosas e obstetrícia é se há interação entre antibióticos e contraceptivos orais que resulta em eficácia reduzida dos agentes anticoncepcionais. Essa questão continua sendo uma questão importante na conduta médica, pois a maioria dos relatórios são anedóticos e os estudos realizados têm sido inconclusivos (AQUINO; GONÇALVES; PASSOS,2021).

Na América do Norte, os contraceptivos orais são usados por uma grande parcela de mulheres, representando quase 20% de todas as mulheres entre 15 e 44 anos. Assim, mesmo que a interação antibiótico com os contraceptivos orais seja relativamente rara, o número absoluto de mulheres afetadas pode ser substancial. Por isso o estudo do tema se faz de significativa importância (AQUINO; GONÇALVES; PASSOS,2021).

Segundo Mendonça (2017) no Brasil, vários métodos anticoncepcionais são indicados pelo Ministério da Saúde: anticoncepcionais hormonais de uso oral ou injetáveis, dispositivo intrauterino (DIU), métodos de barreira, como camisinha, diafragma e espermicida, e por último os métodos cirúrgicos. Embora todos esses métodos estejam indicados, os mais usados são a pílula, nome popular do contraceptivo hormonal de uso oral, a camisinha e a laqueadura.

Um fator de influência na ação dos anticoncepcionais orais são as interações medicamentosas. Elas podem ocorrer tanto no sentido de potencializar (sinergismo) quanto de inibir (antagonismo) a ação de medicamento, existe uma grande quantidade de fármacos capazes de provocar a diminuição da eficácia contraceptiva, podem-se citar vários antibióticos como amoxicilina, eritromicina, penicilina, ripamficina e tetraciclina, os quais provocam alterações na absorção intestinal dos anticoncepcionais orais.

De acordo com Aquino; Gonçalves; Passos (2021) fármacos como carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e eprimidona aumentam o metabolismo dos esteroides, reduzindo também sua eficácia. É necessária uma rigorosa avaliação da paciente pelo médico para analisar as condições de saúde e então avaliar os riscos e benefícios quanto ao uso dos anticoncepcionais hormonais orais.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral do presente trabalho foi de realizar uma revisão de literatura sobre a interação medicamentosa entre antibióticos e anticoncepcionais.

Os objetivos específicos do trabalho foram:

- a) Conhecer os tipos de anticoncepcionais;
- b) Levantar as características básicas dos antibióticos e
- c) Descrever a interações entre os anticoncepcionais orais e antibióticos.

3 METODOLOGIA

O tipo de pesquisa a ser realizada será uma Revisão de Literatura, onde foram pesquisados livros, dissertações e artigos científicos selecionados através de busca nas seguintes bases de dados (livros, sites de banco de dados etc.) Scielo, PubMed, Lilacs, com os autores como Aquino; Gonçalves; Passos (2021), Mendonça; Rodrigues (2017) entre outros. O período dos artigos pesquisados serão os trabalhos publicados nos últimos 20 anos. As palavras-chave utilizadas na busca foram: Anticoncepcionais. Antibióticos. Interação entre Anticoncepcionais e Antibióticos

4 RESULTADOS

Os estrogênios mais comumente encontrados nas preparações contraceptivas orais são o etinil estradiol e o mestranol, um produto que é metabolizado para o etinil estradiol. Segundo Aquino; Gonçalves; Passos (2021) após o metabolismo ocorrer através do efeito de primeira passagem, o etinil estradiol tem uma biodisponibilidade oral de 40% a 50%. A hidrogenação é a principal via metabólica para o etinil estradiol enquanto a conjugação é considerada um caminho menor na maioria das mulheres, resultando em sulfação ou glucuronidação do esteroide estrogênico original. Os conjugados de glutina e sulfato atingem o intestino delgado por meio do ducto biliar.

De acordo com Koopmans; Jong (2012) as enzimas hidrolíticas de bactérias intestinais quebram os conjugados, resultando na liberação de hormônio estrogênico livre e ativo. O hormônio ativo está então disponível para reabsorção e sofre de ciclo enterohepático, que é responsável pelos níveis de estrogênio plasmático

necessários para a contracepção. A enzima responsável pela hidrogenação da molécula de estrogênio é o citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) e está sob controle genético polimórfico. Como resultado, as mulheres são capazes de hidroxilar etinil estradiol em diferentes graus.

Portanto, para Mendonça; Rodrigues (2017) ao tentar avaliar quais mulheres estão em risco para a interação oral contraceptiva e antibiótico, a extensão em que as mulheres podem hidroxilar etinil estradiol é de grande importância, pois é apenas aquele estrogênio que não foi hidroxilado que está disponível para conjugação subsequente. Isso é significativo porque apenas o hormônio conjugado pode ser hidroxilado no intestino e, em seguida, enterohepaticamente reciclado para manter os níveis de estrogênio plasmático.

Para Souza (2015) estudos apontam que não há método para determinar quais mulheres estão em risco. As progestinas presentes em pílulas contraceptivas orais (por exemplo, levonorgestrel, noretisterona, desogestrel, gestodeno, norgestimato) também passam por conjugação. A hidrólise dos conjugados leva à formação de metabólitos inativos porque a molécula-mãe não pode ser diretamente conjugada. Progestinas não são produzidas para se submeter a um extenso ciclo enterohepático e são, portanto, menos propensas a estar envolvidas em interações medicamentosas com antibióticos do que etinil estradiol.

Segundo Turcato; Correa (2015) suspeita-se que os antibióticos diminuam a eficácia contraceptiva oral por dois mecanismos principais: indução do grupo citocromo P450 de enzimas microssômicas hepáticas e interferência com o ciclo enterohepático de etinil estradiol, acredita-se que o mecanismo anterior seja mais clinicamente significativo e o mais bem estudado. Rifampicina induz enzimas citocromo P450 no fígado, o que resulta em aumento da hidrogenação hepática de estrogênios. De fato, o metabolismo dos estrogênios é aumentado quatro vezes, resultando em tanto reduções de área sob a curva quanto aumento do desmbarço. No entanto, os dados permanecem incompletos em relação a essas vias e outras interações anticoncepcionais e antibióticos orais.

Assim de acordo com Aquino; Gonçalves; Passos (2021) os antibióticos podem interromper o ciclo enterohepático de estrogênios reduzindo a população bacteriana do intestino delgado, que é responsável pela hidrólise da moiety glucuronide (metabolização de estrogênio encontrada na bile) para a droga livre. Quando a flora intestinal é alterada, a circulação enterohepático é reduzida, o

metabólito é excretado, resultando em concentrações de menor circulação de etinil estradiol. Diversos antibióticos podem diminuir a eficácia dos contraceptivos orais desta forma, incluindo penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina, macrolídeos, antifúngicos, metronidazol, sulfonamidas e agentes antituberculose.

Antibióticos de amplo espectro podem levar a níveis mais baixos de circulação hormonal contraceptivos orais e, portanto, têm sido indicados em causar falhas em mulheres que tomam esses contraceptivos orais. A falha dos esteroides contraceptivos orais pode levar a vários resultados, incluindo sangramento de ruptura, gravidez e anormalidades menstruais, como amenorreia e manchas. O sangramento intermenstrual é frequentemente considerado um sinal clínico de insuficiência contraceptiva oral.

Segundo Zhanel (1999) a Rifampicina, é um agente antituberculose, antiestafilocócico, foi relatado pela primeira vez como diminuidor da eficácia contraceptiva oral através da indução de enzimas hepáticas. Desde então numerosos relatos de casos foram relatados implicando Rifampicina como a causa da falha contraceptiva oral, resultando em gravidez, manchas, sangramento intermenstrual ou amenorreia, esses resultados também foram encontrados no trabalho de Wiesinger et al. (2020).

Ainda nos estudos de Zhanel (1999) outro antibiótico combinado, com a Rifampicina, a Isoniazida, foi identificado em casos de 14 gestações. Para outros antimicrobianos os dados não são tão convincentes. Todavia relatos de casos individuais e pequenos estudos retrospectivos levaram à inclusão de advertências no Compêndio de Produtos Farmacêuticos e Especialidades e outras referências sobre possíveis interações entre contraceptivos orais e outros antibióticos.

Segundo Taylor (2012) existe uma correlação entre a griseofulvina e o contraceptivo oral em mulheres que apresentaram recorrência dos sintomas originais como sangramento intermenstrual, amenorreia.

De acordo ainda com Koopmans et al, (2012) os dois grupos de antibióticos mais comumente envolvidos nas falhas com contraceptivo são tetraciclina e penicilinas, nomeadamente ampicilina. Tanto a ampicilina como a tetraciclina demonstraram afetar as concentrações plasmáticas e urinárias de estrogênio em mulheres grávidas e não grávidas, enquanto a progesterona permanece constantes os níveis.

Foi relatado por Zhanel (1999) que o Cotrimoxazol aumenta significativamente o plasma concentrações de etinil estradiol. O mecanismo envolve a inibição da hidroxilação de etinil estradiol pelo componente sulfonamidas do Cotrimoxazol. Este mecanismo diminuiria a probabilidade de que o Cotrimoxazol possa levar a contraceptivos orais ao fracasso. O Cotrimoxazol pode ser o antibiótico de escolha em mulheres em uso de contraceptivos orais com base nessas características; no entanto, o autor adverte que houveram 17 casos de gestações.

As evidências implicam ainda a Neomicina e a eritromicina embora em quantidade é ainda mais escassa. Para Zhanel (1999) os estudos ainda são inconclusivos porque muitos dados são conflitantes e inconclusivos, tem sido difícil categorizar adequadamente e discutir os riscos com os pacientes. Esta questão é ainda mais complicada porque também há relatos de casos dispersos associando multivitamínicos, anticonvulsivantes, anti-histamínicos e anti-inflamatórios, bem como antibióticos, com redução da eficácia contraceptiva oral, entretanto.

Pottegård et al (2018) investigou a interação entre contraceptivos e a Dicloxacilina, bem como a indução das principais enzimas do citocromo P450, como risco de aumento de gravidez indesejada. Numa amostra de 364 mulheres de usaram a Dicloxacilina antes do momento da concepção, 11% foram expostas no momento da concepção produzindo uma razão de possibilidades (OR) associando o uso de dicloxacilina à gravidez indesejada de 1,18 (Intervalo de confiança - IC 95% 0,84-1,65).

Para Pottegård et al, (2018) os achados mostraram não haver implicação em uma associação entre o uso de Dicloxacilina e o risco de falha dos anticoncepcionais orais, embora a administração concomitante de dicloxacilina tenha dobrado na atividade do CYP3A4, assim isso poderia não ser suficiente para diminuir o efeito da contracepção oral em uma extensão clinicamente importante.

Wiesinger et al (2020) por meio de um estudo cruzado, randomizado, aberto, de sequências fixas feitas em cinco grupos de mulheres, investigou a indução de CYP3A na farmacocinética de progestágenos e etinil estradiol, combinado ao antibiótico Rifampicina. A inibição enzimática, no que lhe concerne, resulta em níveis elevados do fármaco original, efeitos farmacológicos prolongados e maior incidência de toxicidade da droga.

Ao final do estudo, foram obtidos os resultados que apontavam a indução fraca do CYP3A, confirmada por uma diminuição média na exposição ao midazolam em

46%, resultou em pequenas alterações na exposição à progesterina (diminuições médias: 15–37%). A forte indução do CYP3A, em contraste, resultou em reduções médias de 57–90% (redução média na exposição ao midazolam: 86%). Nomeadamente, a magnitude dos efeitos de indução observados variou de fraco a forte (WIESINGER, ET AL, 2020).

A Tabela 1 mostra um resumo dos diferentes Antibióticos encontrados na literatura e a interação com o anticoncepcional.

Tabela 1 Resumo dos diferentes Antibióticos encontrados na literatura e a interação com o anticoncepcional.

Referência bibliográfica	Antibiótico	interação com o anticoncepcional
Zhanel (1999)	Isoniazida Griseofulvina	Não apresentam efeitos significativos
	Rifampicina	Aumenta o metabolismo de ambos estrogênio e progesterona componente. Apenas antibiótico e interação contraceptiva oral foi comprovado
	Cotrimoxazol	
	Penicilinas	Nenhum efeito sobre o estrogênio plasmático concentração em controlada Estudos
	Tetraciclina	Estudo mostrou diminuição níveis de etinil estradiol, mas não estatisticamente significativa. Não ovulação observada
Masters KP, Carr BM,. 2009	Amoxicilina; Tetraciclina	Não houve diminuição dos esteroides plasmáticos
Taylor; M N Pemberton. 2012	Penicilina;	Não houve interação
Koopmans et al. 2012	Trimetropina; Amoxicilina; Nitrofurantoina; Dicloxacilina	Fraca chance de falha
Souza, Lígia Kobelus 2015	Rifampicina	Apresenta interação medicamentosa entre os Anticoncepcionais Oraís Hormonais Combinados Rifampicina
Turcato, Thamires CC; Correa 2016	Rifampicina	Apresenta alta interação
Mendonça, Deborah Soraia Brandao; Rodrigues, Rafael Luiz Araújo 2017	amoxicilina, eritromicina, penicilina, rifampicina e tetraciclina	provocam alterações na absorção intestinal dos anticoncepcionais orais.

Pottegård et al, (2018)	Dicloxacilina	Não houve evidências para um risco de falha
Wiesinger et al (2020)	Rifampicina	A rifampicina se mostrou como forte indutor da CYP3A4, diminuindo os níveis de hormônios nas pacientes.
Aquino, Andrey Gonçalves 2021	Rifampicina Penicilinas	antibiótico de interação comprovada cientificamente

Fonte: O autor (2021)

Para os autores Koopmans et al, (2012) Mendonça; Rodrigues (2017) e Masters; Carr (2009) antibióticos como a Amoxicilina; Tetraciclina, Dicloxacilina, penicilina foram estudadas mostrando baixa interação com o uso de contraceptivos.

5 DISCUSSÃO

Os estudos mostraram que a Rifampicina em particular é um dos antibióticos que mais tem interação com contraceptivos. Isso ocorre porque a Rifampicina é um inibidor de RNA capaz de bloquear o processo de transmissão bacteriana, inibindo a síntese de RNA cessando a síntese proteica bacteriana.

Os estudos ainda mostraram que as penicilinas são amplamente estudadas e em alguns estudos foi verificada a inibição de transpeptidase responsável pela catalização da reação de transpeptidão que ocorre nas cadeias de peptideoglicana da parede celular bacteriana. Os principais exemplos dessa classe são ampicilina e amoxicilina.

Desta forma a interação entre fármacos antibióticos e contraceptivos pode ser explicada pela interação durante a etapa de biotransformação do fármaco, ocorrida pela mudança dos valores cinéticos. Para os antibióticos então, essa interação se dá por meio da biotransformação, ou seja, pela indução enzimática que esta relacionada com o Citocromo P-450 CYP3A4. Possuindo especificidades para uma vasta variedade de compostos lipofílicos incluindo os esteroides, ao que apresentam grande importância clínica devido a sua capacidade de metabolizar fármacos antibióticos.

Aquino (2021), Pottegård et al, (2018) e Wiesinger et al (2020) postularam que a interação entre a Rifampicina por meio do sistema de indução microsossomal hepático, pode causar uma intensificação do metabolismo dos CO. Os autores ainda discorrem sobre a interação com as penicilinas e cefalosporinas, mostrando que a adulteração da microbiota intestinal residente, resulta na diminuição da recirculação enterohepático dos estrógenos.

Segundo então Mendonça (2017) e Masters; Carr (2009) as Tetraciclina também apresentaram interação mesmo que discretas por meio da indução das enzimas do sistema microssomal hepático além de apresentar mudanças da microbiota intestinal residente. Esse relato aponta então para probabilidade de interação entre CO e antibiótico com o fármaco Rifampicina, reduzindo então a eficácia do CO pela estimulação da degradação hepática do mesmo. Entretanto Mendonça (2017) ressalva que os fármacos amoxicilina, ampicilina e tetraciclina estão incorporados em uma categoria com poucos relatos de interação com os agentes anticoncepcionais femininos, seguida por um terceiro grupo menos provável.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho cumpriu seu objetivo em realizar uma revisão de literatura sobre a interação medicamentosa entre antibióticos e anticoncepcionais, evidenciando que nem todos os antibióticos são indutores de citocromo P450, mesmo em alguns estudos até mesmo a Rifampicina, que mostrou-se ser os maiores inibidores do efeito dos anticoncepcionais. Concluindo-se e corroborando com a literatura analisada que é importante a paciente verificar com seu médico a capacidade do antibiótico prescrito interagir com o anticoncepcional.

Embora pelos estudos apresentados a Rifampicina tenha sido apontada como o antibiótico com maior comprovação, os demais antibióticos foram citados e analisados uma vez que oferecerem comportamento farmacológico de interação com os contraceptivos, mesmo com menos agressividade a ponto de levar a paciente que usa o contraceptivo uma falha do mesmo.

Considerando assim o aumento do número de novos antibióticos, o campo de estudos ainda abre margens para futuras pesquisas, relacionadas as interações que ocorrerem com o uso combinado de anticoncepcionais e antibióticos.

REFERÊNCIAS

AQUINO, Andrey Gonçalves, Davy Gonçalves Rios Marcos Paulo Santos Passos. Interação entre anticoncepcionais orais com antibióticos: Uma revisão integrativa **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. São Paulo, v.7.n.10. out. 2021. ISSN - 2675 – 3375.

KOOPMANS PC, Bos JH, de Jong van den Berg LT. Os antibióticos estão relacionados a falhas contraceptivas de combinação oral na Holanda? Um estudo de cruzamento de casos. **Farmacoepidemiol Droga Saf**. 2012 Aug;21(8):865-71. doi: 10.1002/pds.3267. Epub 2012 May 2. PMID: 22553004.

MASTERS KP, Carr BM. Pesquisa com farmacêuticos e médicos sobre interações medicamentosas entre contraceptivos orais combinados e antibióticos de amplo espectro. **Pharm Pract (Granada)**. 2009 Jul;7(3):139-44. doi: 10.4321/s1886-36552009000300002. Epub 2009 15 de março. PMID: 25143790; PMCID: PMC4139044.

MENDONÇA, Deborah Soraia Brandao; RODRIGUES, Rafael Luiz Araújo. Interações Medicamentosas entre Antibióticos e Anticoncepcionais, presentes em Prescrições Médicas. ID on line **Revista de psicologia**, v. 11, n. 35, p. 67-83, 2017.

POTTEGÅRD A, Broe A, Stage TB, Brøsen K, Hallas J, Damkier P. Uso de dicloxacilina e risco de gravidez entre usuários de contraceptivos orais. **Toxicol Farmacológico Clin Básico**. 2018 Set;123(3):288-293. DOI: 10.1111/bcpt.13000. Epub 2018 Abr 16. PMID: 29504695.

SOUZA, Lígia Kobelus de. **Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos**. 2015.

TAYLOR J, Pemberton MN. Antibióticos e contraceptivos orais: novas considerações para a prática odontológica. **Irmão Dent J**. 2012 Maio 25;212(10):481-3. doi: 10.1038/sj.bdj.2012.414. PMID: 22627223.

TURCATO, Thamires CC; CORREA, Milena A. Tonon. **Interação medicamentosa pertinente a fármacos antibióticos e agentes anticoncepcionais femininos**. 2016.

WIESINGER H, Klein S, Rottmann A, Nowotny B, Riecke K, Gashaw I, Brudny-Klöppel M, Fricke R, Höchel J, Friedrich C. Os efeitos da indução fraca e forte do CYP3A pela rifampicina na farmacocinética de cinco progestinas e etinilestradiol em comparação com o midazolam. **Clin Pharmacol Ther**. 2020 Out;108(4):798-807. doi: 10.1002/cpt.1848. Epub 2020 11 de maio. PMID: 32275771; PMCID: PMC7540325.

ZHANEL George G. Interações medicamentosas antibióticas e contraceptivas orais: Existe necessidade de preocupação? **Pode J Infect Dis** Vol. 10 No 6 Novembro/Dezembro de 1999.