

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E ANTIBIÓTICOS

Rafaela Prediger dos Anjos

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Lucas Maciel de Souza

Graduando em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Catariana Akiko Miyamoto

Doutora em Ciências (Bioquímica) – USP;
Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

A facilidade de acesso faz do contraceptivo hormonal oral (CHO) o método para prevenção da gravidez mais utilizado no Brasil. Se utilizado corretamente, é considerado de grande eficácia (99,7%). A interação entre antibióticos e anticoncepcionais orais é de grande relevância e ocorre devido ao fato de que ambos são metabolizados pela mesma subfamília de enzimas. Além disso, a redução da eficácia dos contraceptivos orais ocorre pela ação do antibiótico sobre a microbiota intestinal residente, e desta forma suprime as reações enzimáticas necessárias para a liberação da forma ativa do estrogênio durante a circulação êntero-hepática e consequente redução da reabsorção do estrogênio. Este processo ocorre apenas com os anticoncepcionais combinados. É importante que a paciente tenha conhecimento do uso correto e de possíveis interações medicamentosas que possam prejudicar a efetividade dos anticoncepcionais orais, para garantir a ação desejada.

PALAVRAS-CHAVE: prevenção gravidez; idade reprodutiva; contraceptivos orais combinados.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, cerca de 70,0% das mulheres em idade reprodutiva utilizam algum método contraceptivo, sendo que os CHOs são um dos mais comuns (cerca de 25%) (CORREA et al., 2017; SILVA et al., 2017). Entretanto, a descontinuidade do uso deste método chega a 81,0%, a maioria devido aos efeitos adversos ao medicamento (57,0%) (HOOPER, 2010).

Desde 1960, a pílula contraceptiva vem sofrendo diversas alterações em sua formulação, e atualmente pode ser composta por inúmeros hormônios diferentes. Pesquisas indicam que alguns fatores influenciam na ação dos anticoncepcionais orais, como o polimorfismo genético (RANG et al., 2007) e as interações medicamentosas (WENZEL, 2003).

As interações medicamentosas podem potencializar (sinergismo) ou inibir (antagonismo) a ação do medicamento. As mesmas levam à necessidade de análise detalhada dos riscos e benefícios quanto ao uso dos CHOs para cada caso específico (WENZEL, 2003).

O CHO, se utilizado corretamente, é de grande eficácia (99,7%). A falta de procura do profissional especializado é considerada o maior empecilho de sua utilização adequada (ALMEIDA; ASSIS, 2017).

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é descrever as interações medicamentosas entre os contraceptivos hormonais orais e antibióticos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada neste trabalho baseou-se em pesquisa bibliográfica da literatura científica nacional e internacional publicada em livros e artigos específicos do tema. Os últimos encontram-se indexados em plataformas especializadas de divulgação científica como PubMed, Scielo e Lilacs. As palavras chaves utilizadas foram anticoncepcionais orais, contraceptivos orais, farmacocinética contraceptivos orais, farmacodinâmica contraceptivos orais, farmacogenética contraceptivos orais, interação medicamentosa contraceptivos orais antibióticos, entre outras. Priorizaram-se dados recente, embora não se excluíssem publicações antigas contendo material relevante.

4 CONTRACEPTIVOS ORAIS E MECANISMOS DE AÇÃO

A prescrição dos CHOs são principalmente, para a prevenção da gravidez, porém cada vez mais para o tratamento de algumas patologias, como a síndrome do ovário policístico (SOP) e dismenorreia (MAK, 2009).

Atualmente, existem três tipos de pílulas CHOs, a minipílula (simples), a contraceptiva oral combinada (COC) e a contraceptiva emergencial (CE) (GRIMES et al., 2010). A base farmacológica destes medicamentos são os análogos dos hormônios estradiol (estrogênio) e progesterona (progestogênio ou progestina). O

primeiro tem a função de suprimir a ovulação enquanto a progesterona dificulta a penetração dos espermatozoides por tornar o muco cervical mais espesso, torna o endométrio delgado e deste modo, dificulta a nidação do embrião (TAYLOR; PEMBERTON, 2012).

A minipílula se trata de um contraceptivo oral composta principalmente pelo hormônio progestina ou progestogênio, a forma sintética da progesterona. Seus efeitos colaterais são amenos por não conter estrogênio, o principal responsável pela maioria dos efeitos colaterais indesejáveis (GRIMES et al., 2010).

A pílula COC é um dos métodos mais utilizados para a inibição da fertilidade. A mesma é constituída pela combinação de um estrogênio (estradiol) e um progestogênio (progesterona). A formulação pode ser monofásica (quantidade fixa dos hormônios) ou fásica (variação da quantidade de hormônios de acordo com o estágio do ciclo sexual). Geralmente, o estrogênio presente é o etinilestradiol, porém estradiol e valerato de mestranol também são utilizados, por outro lado a composição do progestogênio pode variar (desogestrel, gestodeno e drospirenona) (TAYLOR; PEMBERTON, 2012). As usuárias deste tipo de contraceptivo oral podem fazer o uso do fármaco de forma contínua ou em ciclos de 21 dias com pausa de 7 dias (GRIMES et al., 2010).

A pílula CE é constituída pela combinação dos hormônios estrogênio e progestogênio em altas concentrações para impedir a ovulação e migração dos espermatozoides. Este método é utilizado em um curto período de tempo, nos dias seguintes à relação sexual (FORMIGA, 1997).

5 FARMACOCINÉTICA DOS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

Os dois hormônios (estrógeno e progesterona) presentes nos CHOs são absorvidos pelo trato gastrintestinal até a corrente sanguínea e são conduzidos ao fígado, para sofrerem biotransformação e tornarem-se ativas. Os não ativos são excretados à vesícula biliar e posteriormente, ao trato intestinal. Uma parte é hidrolisada por enzimas bacterianas do intestino e a outra parte é eliminada nas fezes. O produto da hidrólise, o estrógeno ativo, pode ser reabsorvido (circulação êntero-hepática) com conseqüente aumento do seu nível na circulação sanguínea. Assim, exerce o efeito anticoncepcional (MATOS, 2014).

6 FARMACOGENÉTICA

As principais causas das diferentes respostas individuais de um fármaco contendo a mesma dose são os fatores genéticos e imunológicos, estados de doenças, idade, e a interação entre outros fármacos (RANG et al., 2007).

O estudo da variabilidade de resposta a medicamentos apresentada entre as pessoas é denominado farmacogenética. Uma proporção considerável de pacientes não responde (parcial ou totalmente) a doses padronizadas de medicamentos e outros ainda apresentam reações adversas. Devido a esses fatos, aproximadamente 4% de todos os novos medicamentos lançados são retirados do mercado (METZGER; SOUZA-COSTA; TANUS-SANTOS, 2006).

A farmacogenética busca estudar efeitos de genes isolados, no intuito de aperfeiçoar o tratamento por meio da personalização terapêutica, respeitando as diferentes características genéticas dos indivíduos. Descreve que os polimorfismos genéticos presentes no genoma dos indivíduos influenciam na farmacocinética e/ou farmacodinâmica, por afetar a estabilidade dos RNAs mensageiros das enzimas responsáveis pela biotransformação, ou então modificar a conformação estrutural da proteína correspondente e, assim reduzir ou aumentar a atividade da proteína codificada. Este processo pode determinar a eficácia dos medicamentos e sua toxicidade (METZGER; SOUZA-COSTA; TANUS-SANTOS, 2006; SHASTRY, 2006).

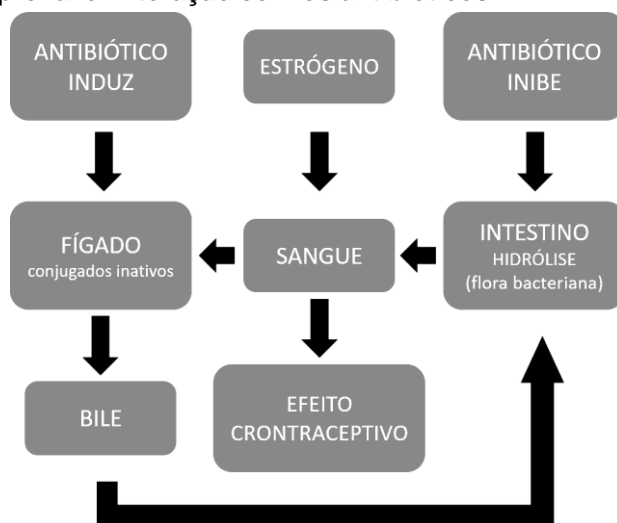
7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas classificam-se conforme o processo em que ocorrem, em farmacêuticas, farmacocinéticas, e farmacodinâmicas (HOEFLER, 2001). A interação farmacêutica, também denominada incompatibilidade medicamentosa, é físico-química e ocorre antes da administração do medicamento no organismo (HOEFLER, 2008). A interação farmacocinética acontece quando ocorre alteração nas fases de absorção, distribuição, biotransformação e/ou excreção (SECOLI, 2001). As interações farmacodinâmicas, as consideradas mais previsíveis, baseiam-se nos mecanismos de ação dos princípios ativos dos fármacos. As mesmas podem levar ao aumento (sinergismo), diminuição ou bloqueio (antagonismo) da ação farmacológica (SECOLI, 2001).

O elevado consumo de bebidas alcoólicas inibe provisoriamente a biotransformação do contraceptivo pelo fígado, e consequente aumento dos níveis plasmáticos da forma não ativa. Deste modo, há aumento de chance de ocorrer falha do CHO em usuárias que fazem uso de contraceptivos de baixas dosagens (AMADO, 2011).

Vários antibióticos e COCs sofrem biotransformação pelas mesmas subfamílias de enzimas hepáticas (CYPs), deste modo pode haver diminuição da eficácia dos últimos (SILVA et al., 2017). Além disso, a ação bactericida do antibiótico sobre a microbiota intestinal residente faz com que haja supressão das reações enzimáticas necessárias para a hidrólise do estrogênio e produção da forma ativa. Assim, há diminuição de sua reabsorção pela circulação êntero-hepática. Este processo ocorre apenas com os anticoncepcionais combinados; os que atuam apenas com progesterona não sofrem interferência de antibióticos (TURCATO; CORREA, 2017). O processo da interação medicamentosa está descrito na Figura 1.

Figura 1. Metabolismo do anticoncepcional e provável interação com os antibióticos.



Fonte: Adaptado de SILVA; ROCHA, 2013.

O uso de CHOs com os antibióticos rifampicina, cloranfenicol, neomicina, nitrofurantoína, rifabutina, amoxicilina, azitromicina, eritromicina, ampicilina, penicilina, tetraciclina e metronidazol faz com que haja redução da eficácia contraceptiva (HOEFLER, 2010; MELO, 2006; SOUZA et al, 2005; CORREA et al, 1998). Outros princípios ativos também fazem interações com estrógenos (Quadro 1) e progestrôgenos (Quadro 2) (SCARAMELLO, 2013).

QUADRO 1. Interações medicamentosas com o Estrógenos

ESTRÓGENOS	
Corticosteroides	Aumento da concentração sérica dos glicocorticoides.
Fitoterápicos (Soja, Cara, Alfafa).	Aumento do efeito adverso/tóxico dos derivados de estrogênios.
Benzodiazepínicos	Baixa oxidação e aumento glicuronidação.
Derivados Cumarínicos	Efeito anticoagulante desses fármacos.
AAS, Dexametazona, Prazocina, Trazodona, Rifampicina.	Aumento de excreção de estradiol.
Amiodarona, Atorvastatina, Cimetidina, Dissulfiram.	Diminuição da excreção de estradiol.
Inibidores da Protease	Diminuição do efeito terapêutico desses fármacos, diminuição da concentração sérica dos contraceptivos.
Barbitúricos, Erva de São João, Penicilinas, Derivados de tetraciclina.	Diminuição do efeito terapêutico dos contraceptivos.

Fonte: Adaptado de SCARAMELLO, 2013.

QUADRO 2. Interações medicamentosas com o Progestógenos

PROGESTÓGENOS	
Corticoides (sistêmicos)	Aumento da concentração sérica dos glicocorticoides
Fitoterápicos	Aumento do efeito tóxico da progesterona.
Derivados de Rifampicina, Felbamato, Oxibazepina e derivados de retinóico	Diminuição da concentração sérica dos contraceptivos
Erva de São João, Fenitoína, Barbitúricos, Carbamazepina, Acitretina e derivados de Tetraciclina	Diminuição do efeito terapêutico de contraceptivos
Carbamazepina, Fenitoína, Forsfenitoína, Rifampicina. Aminoglicucina	Aumento da concentração do metabolismo
Repaglinida	Aumento da concentração sérica da Repaglinida
Cimetidina, Digoxina, Nadolol, Eritromicina, Estradiol, Verapamil	Redução da velocidade de eliminação desses Fármacos

Fonte: Adaptado de SCARAMELLO, 2013.

8 ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Ressalta-se que para resultados mais satisfatórios à saúde, é importante salientar que os medicamentos sofrem e exercem influências, quando associados a outros princípios ativos. Em outras palavras, é de grande importância orientar o paciente que o anticoncepcional é uma droga assim como qualquer outra (ARAÚJO, 2006).

A atenção farmacêutica tem como objetivo buscar medidas para melhorar a qualidade de vida do indivíduo, uma vez que o farmacêutico é o profissional, presente nas farmácias, drogarias e hospitais, com ampla visão da realidade da saúde individual ou populacional. O mesmo deve estar à disposição do paciente para todas as dúvidas referentes a qualquer farmacoterapia (SANTOS, 2012).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada vez mais as mulheres buscam espaços na sociedade, e muitas deixam a maternidade para segundo plano, assim, o controle da natalidade é um fator importante e indispensável para o planejamento familiar.

Existem disponíveis no mercado vários métodos contraceptivos, que facilitam o acesso e adesão da população à contracepção. Os CHOs são os mais utilizados por ser bastante efetivos, se utilizados de forma correta.

É importante evidenciar que os anticoncepcionais orais estão sujeitos a sofrer interações quando ministrados com outros medicamentos, podendo alterar a farmacocinética e farmacodinâmica, em geral. Antibióticos como penicilinas e rifampicina, entre outros, podem influenciar na eficácia do COC por suprimir as enzimas da flora intestinal que hidrolisam o estrogênio para a sua forma ativa.

Assim, pode-se enfatizar que os anticoncepcionais orais são um método contraceptivo consideravelmente eficaz e importante, principalmente no que diz respeito ao acesso e ao custo, mas a usuária precisa ter conhecimento do seu uso correto e de possíveis interações medicamentosas que possam prejudicar sua efetividade, para garantir a ação desejada.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. P. F. de; ASSIS, M. M. de. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. v. 5. n. 5. Salvador: Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde, jan./jun. 2017.

AMADO, L. R.; CARNIEL, T. Z.; RESTINI, C. B. A. Interações medicamentosas de anticoncepcionais com antimicrobianos e álcool relacionado à prática de automedicação. Enciclopédia Biosfera, Goiânia, v. 7, n. 13, p. 1451-1465, 2011. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2011b/ciencias%20da%20saude/interacoes%20medicamentosas.pdf>.

ARAÚJO, A.L.A.; FREITAS, O. Concepções do profissional farmacêutico sobre a assistência farmacêutica na unidade básica de saúde: dificuldades e elementos para a mudança. Rev. Bras. Ciên. Farm., v.42, n.1, p.137-46, 2006.

CORRÊA D. A. S.; FELISBINO-MENDES, M. S.; MENDES, M. S.; MALTA, D. C.; VELASQUEZ-MELENDZ, G. Fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais no Brasil. Rev Saúde Pública Ano 51 v.1. 2017.

CORRÊA, E. M. C.; ANDRADE, E. D.; RANALI, J. Efeito dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. RevOdontoUniv SP. Ano 12 v.3. Jul/Set, 1998 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo>.

COSTA, C. S. F. Contraceptivos Oraís. 2011. 71 f. Dissertação (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) - Departamento de Química e Farmácia, Universidade do Algarve, Portugal, 2011. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/1757/1/mono_FINAL%5b1%5d.pdf.

FORMIGA, F. J. F. N. Anticoncepção de emergência. Femina, [s.l.], 1997, v. 25, n. 4, p. 301-10, 1997.

GRIMES, D. A. et al. Progestin-only pills for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews, Oxford, Issue 1, 2010. Art.No. CD007541.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. In: Brasil. Ministerio da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumo Estrategicos. Departamento de Assistencia Farmaceutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapeutico nacional, 2008: rename 2006. Brasilia: Ministerio da Saúde, 2008.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS-FT. 2010. Disponível em: <http://www.toledo.pr.gov.br/intranet/ftn/docs/intMed.pdf> HYPERLINK "<http://www.toledo.pr.gov.br/intranet/ftn/docs/intMed.pdf>".

HOOPER, D. J. Attitudes, awareness, complianceandpreferencesamong hormonal contraceptionusers: a global, cross-sectional, self-administered, online survey.ClinDrug Investig. 2010.

MATOS, H. J. Estudo da Interação Medicamentosa entre Anticoncepcionais e Antibióticos em Alunas do Centro Universitário Estácio de Sá de Santa Catarina. Revista Eletrônica Estácio Saúde, Santa Catarina, v. 3, n. 1, p; 13-20, 2014. Disponível em: <http://revistaadmmade.estacio.br/index.php/saudesanta-catarina/article/view/582/480>. Acesso em: 10 de Junho. 2018.

MAK W, DOKRAS A. Polycystic ovarian syndrome and the risk of cardiovascular disease and thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2009

MELO N. R; POMPEI L.M; HALBER H.W. Anticoncepção Hormonal Oral. IN Halbe. Tratamento de Ginecologia. V. 2, p. 28-29, 2006.

METZGER, I. F.; SOUZA-COSTA, D. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. 39 (4) Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: FARMACOGENÉTICA, out./dez., 2006

PAIVA, S. P.; BRANDÃO, E. R.. Contracepção de emergência no contexto das farmácias: revisão crítica de literatura. *Physis Revista de Saúde Coletiva*. V. 22. N.1. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/physis/v22n1/v22n1a02.pdf>

SANTOS, V. G. A importância da orientação farmacêutica às pacientes que fazem uso concomitante de anticoncepcional e antibiótico da classe das quinolonas. *Revista Ceciliana*, p. 86-89, jun. 2012. Disponível em: http://sites.unisanta.br/revistaceciliana/edicao_07/1_-_2012-86-89.pdf.

SHASTRY, B. S. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J.* Ano 6 V. 1, 2006. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302022>

SILVA, N. C. S.; THOMAZ, A. P. S.; ALVES J.; MELO, S. B. M. M. Ano 3. V. 3, Única cadernos acadêmicos, 2017.

SOUZA, F.R.; MEIRA, A.L.T.; MENDES, L.M.; COSTA, A.L.C. Associação de antibióticos e contraceptivos orais. *RevCiMedBiolSalv*. Ano 4 V. 3. Set/Dez, 2005 Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4204/3077>.

TURCATO, T. C. C.; CORREA, M. A. Interação medicamentosa pertinente a fármacos antibióticos e agentes anticoncepcionais femininos. *UNIVERSITAS - Revista Científica do UniSALESIANO de Araçatuba* - ISSN 1984-7459 - nº 10 – 2017.

WENZEL, C.; FRASSON, A. P. Z. Os anticoncepcionais orais e suas interações medicamentosas. *Rev contexto e saúde*. Ano 02, n. 04 P. 95-96, Jan./Jun. 2003. Disponível em <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1273>.