

Associação de antibióticos e contraceptivos orais

*Fabiane Ribeiro de Souza*¹

*Ana Luisa T. Meira*¹

*Lucélia Maíssa Mendes*¹

*André Leonardo C. Costa*²

Resumo

Os contraceptivos orais vêm sendo cada vez mais prescritos na prática médica para o tratamento de várias patologias, dentre elas a dismenorréia e a Síndrome do Ovário Policístico (SOP), essa última bastante freqüente nas mulheres em idade fértil. Entretanto, o principal emprego dessa droga é, indubitavelmente, na prevenção da gravidez indesejada, através da supressão do hormônio do folículo estimulante (FSH) no ciclo ovariano. Esse bloqueio hormonal pode sofrer interferência pelo uso concomitante de outros fármacos – fato esse denominado interação medicamentosa. Dentre eles destacam-se os antibióticos, medicamentos progressivamente mais utilizados no tratamento das infecções. O objetivo deste trabalho é, portanto, discutir e esclarecer os mecanismos de ocorrência das interações medicamentosas entre anticoncepcionais orais e antibióticos, salientando-se as drogas mais envolvidas na redução do efeito contraceptivo.

Palavras-chave: antibióticos e contraceptivos orais – interação medicamentosa; contraceptivos orais e antibióticos – interação medicamentosa.

INTRODUÇÃO

O uso medicamentoso para anticoncepção começou há muitos anos. Os primeiros fármacos utilizados continham arsênico, estriçnina e mercúrio, substâncias que, por sua vez, traziam complexas reações adversas, podendo levar ao óbito. Em 1928, a progesterona foi identificada por Córner e Allen em observações clínicas que comprovaram o prolongamento da gestação em coelhas ovariectomizadas. Algum tempo depois, Doisy identificou outro hormônio, o estrógeno, no desenvolvimento sexual e na fertilidade em ratas. Rock, Pincus e Garcia, em 1963, iniciaram um estudo sobre o uso de agentes progestogênicos em mulheres que não conseguiam ser fertilizadas. A contribuição fundamen-

tal desses estudos foi comprovar que a ovulação podia ser suprimida à vontade, durante o tempo desejado e com grande regularidade. Essas observações clínicas serviram como início para outros estudos que resultaram no emprego desses esteróides para o controle da fertilidade humana. (SILVA, 1998)

A principal indicação do uso de contraceptivos orais (CO) está associada ao controle da natalidade. Esse mecanismo ocorre através da supressão dos fatores hipotalâmicos de liberação (FSH-hormônio folículo estimulante; LH-hormônio luteinizante): 3328-, o que provoca uma deficiência na secreção dos hormônios gonadotróficos FSH e LH, impedindo o cres-

¹ Cirurgião-Dentista. Faculdade de Odontologia. FDBC. Salvador - BA

² Professor de Farmacologia. Faculdade de Odontologia. FDBC. Salvador - BA

Correspondência para / Correspondence to:

Fabiane Ribeiro de Souza.

R. João das Botas, 135, apto.º 202 – Canela.

40.110-160 Salvador - Bahia – Brasil.

Tel: (71) 3328-3643

E-mails: fabianers7@terra.com.br; siesta.souza@gmail.com.

cimento dos folículos ovarianos (ZACHARIASEN, 1991; WEAVER; GLASIER, 1999).

Os CO à base de estrógeno também são administrados para correção de hipoplasia uterina e dismenorrea, esterilidade, vaginite infantil e senil, hemorragia disfuncional, síndrome climatério, inibição da lactação, hirsutismo, aborto habitual e ameaça de aborto. Já os CO de progesterona apresentam indicação no tratamento de carcinoma de corpo do útero e de mama, esterilidade, disfunção menstrual, tensão pré-menstrual, tensão menstrual, freqüentemente amenorréia, controle do ciclo menstrual, endometriose, displasia mamaria, puberdade precoce verdadeira e acne.

Admite-se que cerca de 60 milhões de mulheres, em todo o mundo, utilizam-se dos CO combinados como método de anticoncepção. Tendo em vista que os AB são drogas cada vez mais prescritas pela classe odontológica e a existência de uma possível interação com os CO, deve-se advertir os pacientes para fazerem uso de outros métodos de contracepção quando AB e CO forem administrados concomitantemente (HELMS et al., 1997).

O objetivo deste artigo é discutir e esclarecer os mecanismos de ocorrência das interações medicamentosas entre antibióticos e CO, salientando-se as drogas mais envolvidas na redução do efeito contraceptivo e, dessa maneira, contribuir para o conhecimento da classe odontológica no que diz respeito à prescrição medicamentosa.

REVISÃO DA LITERATURA

A taxa de insucesso dos contraceptivos orais combinados, independentemente do uso concomitante com outros fármacos, é de 1%, quando administrados de forma regular e adequada, ou seja, a medicação deve ser ingerida todos os dias, sempre no mesmo horário, preferencialmente à noite. No ano de 1971, ocorreu o primeiro relato de fracasso dos CO quando do uso concomitante da Rifampicina, antibiótico de amplo espectro, utilizado no tratamento da tuberculose, implicado na redução da

eficácia do CO. Desde então, tem-se estudado a possibilidade de interferência dos antibióticos na efetividade dos contraceptivos orais (WEISBERG, 1999; ZACHARIASEN, 1991; SCHOLTEN et al., 1998).

Existem três tipos principais de contraceptivos encontrados no mercado: (1) preparações combinadas de estrógeno e progesterona, com alto, médio ou baixo conteúdo de estrógeno; (2) preparações combinadas com doses variadas de esteróides ao longo do ciclo; (3) preparações únicas de progestogênio, conhecidas como mini-pílulas. A pílula combinada de estrogênio e progesterona é a mais utilizada, em virtude de apresentar uma melhor eficácia (GIBSON; MCGOWAN, 1994; FRASER; JANSEN, 1983).

O componente estrogênico, representado principalmente pelo etinil estradiol (hormônio semi-sintético) ou mestranol, tem como objetivo bloquear a ovulação, inibindo a liberação do LH e do FSH. Já o componente progestogênico, que inclui norestindrona, levonorgestrona, gestodeno, diacetato de etinodiol e norgestimate, atua acentuando a viscosidade do fluído cervical, provocando uma alteração no revestimento endometrial que impede a implantação do ovo (ZACHARIASEN, 1991; ARCHER, J.; ARCHER, D, 2002).

As bases farmacológicas da interação dos AB constituem uma variedade de possíveis mecanismos. Pode-se citar o aumento da excreção urinária ou fecal do CO, pela redução da flora intestinal bacteriana causada pelos AB, o que resultaria em diarreia antibiótico-induzida (HERSH, 1999; FRASER; JANSEN, 1983). Uma segunda possibilidade admite que ocorra uma supressão pelas bactérias que hidrolisam o conjugado do Etinil Estradiol, impedindo a recirculação enterohepática desse componente. Em humanos, 50 a 60% do Etinil Estradiol sofrem metabolismo de primeira passagem no intestino e fígado, produzindo conjugados inativos (sulfato, gluconato) que são excretados pela bile, podendo ser hidrolisados por bactérias presentes no cólon e, posteriormente, reabsorvidos (GIBSON; MCGOWAN, 1994; HERSH, 1999).

Essa interação medicamentosa é classificada como do tipo Farmacocinética, pois uma

droga, o antibiótico, atua interferindo na biotransformação de uma outra droga, o CO, alterando a sua efetividade (SILVA, 1998; WEISBERG, 1999).

Nas séries estudadas, observou-se ser a Rifampicina, o fármaco responsável pelo maior número de casos de interação com os anticoncepcionais, seguido da Amoxicilina, Ampicilina, Fluconazol, Metronidazol e Tetraciclina. Esses últimos fazem parte de uma categoria com pouco relato de interação. Um terceiro grupo de fármacos tem sido descrito – Cefalexina, Clindamicina, Clotrimazol, Dapsona, Doxicilina, Eritromicina, Griseofulvina, Isoniazida, Cetoconazol, Minociclina, Trimetropim, Fenoximetilpenicilina –, porém são raros os casos encontrados, e quando ocorrem, são casos isolados (MUNCKHOF, 1998; MILLER; HELMS; BRODELL, 1994; WEISBERG, 1999) (QUADRO 1).

Num estudo de coorte retrospectiva com 578 pacientes, Helms e colaboradores (1997), avaliando o uso concomitante de CO e antibiótico em clínicas dermatológicas, não identificaram modificação na taxa de insucesso contraceptivo. Weaver e Glasier (1999), em um tra-

balho de revisão por desenhos de estudos, percebeu que as interações medicamentosas ocorridas através da metabolização pelo sistema P – 450 não modificaram a taxa de insucesso dos CO, quando combinados com antibióticos. No entanto, relatos de casos esporádicos demonstraram a ocorrência de gravidez associada ao uso simultâneo dessas drogas. O antibiótico rifampicina e o antifúngico griseofulvina foram às drogas mais comumente implicadas.

Zachariassen (1991), em casos experimentais, sugere que a droga antituberculosa Rifampicina reduz a eficácia do CO pela estimulação da degradação hepática do CO. Para os demais antibióticos, admite-se que a falha contraceptiva ocorre pela redução da absorção intestinal ou reabsorção dos esteróides, que resulta numa alteração da flora intestinal bacteriana. Os antibióticos de largo espectro podem provocar uma diminuição da flora entérica, reduzindo a recirculação entero-hepática e, conseqüentemente, os níveis hormonais circulantes (MOORE et al., 1999). Num estudo duplo cego, realizado por Scholten e colaboradores (1998), que comparava o efeito da ciprofloxacina (500mg 2x/dia) com o CO Marvelon (30 mg de etinil estradiol e 150 mg de desogestrel), verificou-se que esse antibiótico parece não influenciar no efeito contraceptivo.

Sabidamente um dos efeitos adversos do Metronidazol é a indução de diarreia. Essa condição pode reduzir as concentrações séricas do CO (GIBSON; MCGOWAN, 1994; MUNCKHOF, 1998). Todavia o número de casos relatados tem sido pequeno. Para Miller, Helms e Brodell (1994), os antibióticos ampicilina, amoxicilina, metronidazol e tetraciclina não têm sido freqüentemente associados à redução da eficácia contraceptiva. A ampicilina reduz a flora bacteriana intestinal e pode, assim, diminuir a circulação entero-hepática do estrógeno, embora estudos em mulheres não terem mostrado isso. Além disso, o nível terapêutico da ampicilina em seres humanos não tem provocado uma mudança significativa na circulação entero-hepática de estrógenos (GIBSON; MCGOWAN, 1994). Nesse caso, não seria necessária uma segunda forma de contracepção, ao menos que esses pacientes desenvolvam quadros de diarreia ou hemorragia. Para Zachariassen (1991), em casos de diarreia, há um aumento

Antibiótico mais associado na redução da eficácia do CO	
- Rifampicina	
Antibióticos freqüentemente relacionados na redução da eficácia dos CO	
- Ampicilina	- Tetraciclina
- Amoxicilina	
Antibióticos raramente associados com a falência do CO	
- Cefalexina	- Eritromicina
- Isoniazida	- Griseofulvina
- Clotrimazol	- Minociclina
- Cetoconazol	- Trimetropim
- Dapsona	- Fenoximetilpenicilina

Quadro1- Antibióticos implicados na redução de eficácia de CO (MILLER et al., 1994)

na motilidade intestinal, o qual comumente acompanha a administração de antibióticos; isso pode reduzir o tempo de absorção do CO e, por sua vez, levar ao aumento da excreção fecal desses esteróides. Logo, os pacientes devem ser instruídos para relatar a ocorrência de diarreia durante terapia com AB.

Munckhof (1998) afirma que o tipo de interação de drogas contraceptivas orais e antibióticos já está bem estabelecido e ocorre quando a mulher, durante antibioticoterapia com Rifampicina ou Rifabutina (droga primariamente utilizada em pacientes com AIDS), faz uso concomitante de CO. Nesse caso, o mecanismo de interação é a indução de enzimas hepáticas, resultando no aumento do metabolismo do CO, pois a Rifampicina é um potente indutor do sistema microsomal P-450, responsável pelo metabolismo de algumas drogas, incluindo-se o CO (MILLER; HELMS; BRODELL, 1994; HERSH, 1999; SHOLTEN et al., 1998).

Segundo Gibson e McGowan (1994), mulheres com baixos níveis séricos de etinil estradiol podem ser responsáveis por muitos dos fracassos de CO, mesmo quando não administrado com outros medicamentos. Talvez o fator mais significativo relativo ao fracasso da taxa de CO, com ou sem outras interações de drogas, é a variabilidade interindividual nos níveis de protoplasma de esteróides anticoncepcionais (MILLER; HELMS; BRODELL, 1994; SHOLTEN et al., 1998).

A diferença da taxa de fracasso de CO, quando usado simultaneamente com os AB, geralmente na dermatologia, sugere que os AB não aumentam o risco de gravidez. Porém, tem-se de reconhecer a taxa esperada de falha do CO, já que não é possível prever em quem os CO podem falhar (GIBSON; MCGOWAN, 1994; MILLER; HELMS; BRODELL, 1994). Até o momento, a Rifampicina permanece sendo o único antibiótico capaz de interferir na efetividade dos agentes contraceptivos, fato ci-

entificamente demonstrado (HERSH, 1999).

Segundo Hersh (1999), o uso indiscriminado das chamadas mini-pílulas, que possuem reduzida quantidade dos componentes estrógeno e progesterona, aumenta o risco de interações medicamentosas e falhas do CO.

São conhecidos outros grupos farmacológicos passíveis de interação com CO, como alguns anticonvulsivantes (Fenitoína, fenobarbital, Pirimidina, carbamazepina), antihistamínicos (Fenilefrina), analgésicos (Fenilbutazona, Fenacetina), benzodiazepínicos (Diazepam), quimioterápicos (Ciclofosfamida) (FRASER; JANSEN, 1983; ZACHARA-SEN, 1991). Todavia, esses casos não constituem foco dos objetivos deste trabalho.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CO apresenta uma taxa de insucesso de 1 a 3% ao ano em mulheres saudáveis, para as quais o uso incorreto e não criterioso corresponde à causa mais freqüente de gravidez. Essa taxa se eleva quando se apresentam níveis séricos menores de etinil-estradiol.

Sinais clínicos, como sangramento intermenstrual ou supressão prolongada do sangramento, podem indicar falha na contracepção.

Embora a Rifampicina seja a única droga de interação comprovada cientificamente, outros antibióticos utilizados na prática odontológica foram citados em muitos estudos, por apresentarem comportamento farmacológico de interação com os CO. Tendo em vista essa possibilidade, caso seja necessário o uso de terapia combinada, recomenda-se uso de CO com conteúdo de estrógeno mais alto (> 35mg de etinil-estradiol), ou uso de outros métodos contraceptivos, como camisinha, diafragma e espermicida.

Association of antibiotics and oral contraceptives

Abstract

The Oral Contraceptives have been more and more prescribed in medical practice for the treatment of several pathologies like dismenorrea and Ovarian Polycystics Syndrome (OPS), quite frequent in the

women in fertile age. However, the main use of this drug is, undoubtedly, in the prevention of the no wanted pregnancy, through the suppression of the stimulating follicle hormone (SFH) in the ovarian cycle. This hormonal blockade can suffer interference for the concomitant use of other medicines – fact this denominated Drug Interaction. They stand out the Antibiotics, medicines progressively more used in the treatment of infections. The objective of this work is, therefore, to discuss and to explain the mechanisms of occurrence of the Drugs Interaction among Oral Contraceptives and Antibiotic, being pointed out the drugs more involved in the reduction of the contraceptive effect.

Keywords: Antibiotics - oral contraceptives - interaction drugs; oral contraceptives - antibiotics - interaction drugs.

REFERÊNCIAS

- ARCHER, J.S.M.; ARCHER, D.F. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.46, n.6, p.917-923, June 2002.
- FRASER, I.S; JANSEN, R.P.S. Why do inadvertent pregnancies occur in oral contraceptive users? *Contraception*, New York, v.27, n.6, p.531-555, June 1983.
- GIBSON, J; MCGOWAN, D.A. Oral contraceptives and antibiotics: important considerations for dental practice. *Br. Dent. J.*, London, v.10, n.24, p.419-422, Dec. 1994.
- HELMS, S.E et al. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.36, n.5, p.705-710, May 1997.
- HERSH, E.V. Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.130, p.236-251, Feb. 1999.
- MILLER, D.; HELMS, S.E.; BRODELL, R.T. A practical approach to antibiotic treatment in women taking oral contraceptive. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.30, n.6, p.1008-1011, June 1994.
- MOORE, P.A. et al. Adverse drug interactions in dental practice. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.130, p.47-54, Jan. 1999.
- MUNCKHOF, W.J. Concurrent prescribing: beware of drug interactions. *Aust. Fam. Physician*, Rozelle, v.27, n.10, p.895-901, Oct. 1998.
- SCHOLTEN, P.C. et al. No interaction between ciprofloxacin and an oral contraceptive. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bethesda, v.42, n.12, p.3266-3268, Dec. 1998.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 5.ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 1998.
- WEAVER, K.; GLASIER, A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. *Contraception*, New York, n.59, p.71-78, 1999.
- WEISBERG, E. Interactions between oral contraceptives and antifungals/antibacterial: is contraceptive failure the result? *Clin. Pharmacokinet*, Auckland, v.36, n.5, p.309-313, May 1999.
- ZACHARIASEN, R.D. Effect of antibiotics on oral contraceptive efficacy. *J. Dent. Hyg.*, Chicago, v.65, n.7, p.334-338, Sept. 1991.

Recebido em / Received: 27/12/2004
Aceito em / Accepted: 25/05/2005