

## Presença de interação medicamentosa entre penicilina e contraceptivos hormonais em mulheres: protocolo de scoping review

### Presence of drug interaction between penicillin and hormonal contraceptives in women: a scoping review protocol

DOI:10.34119/bjhrv7n1-250

Recebimento dos originais: 15/12/2023

Aceitação para publicação: 19/01/2024

#### **Jennifer Reis-Oliveira**

Doutoranda em Odontologia

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte – MG, CEP: 31270-800

E-mail: jenniferreisdeoliveira@hotmail.com

#### **Alex Júnio Silva da Cruz**

Doutorando em Odontologia

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte – MG, CEP: 31270-800

E-mail: junio.alex@hotmail.com

#### **Nathalia Sernizon Guimarães**

Pós-Doutora em Saúde e Nutrição

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30130-110

E-mail: nasernizon@gmail.com

#### **Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu**

Pós-Doutor em Odontologia

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte – MG, CEP: 31270-800

E-mail: maurohenriqueabreu@gmail.com

#### **RESUMO**

**Introdução:** Com o aumento de uso de medicamentos, as interações medicamentosas são inevitáveis. Um tipo de interação medicamentosa que é motivo de discussão e divide opiniões é uso das penicilinas concomitantemente com os contraceptivos hormonais. **Objetivo:** Mapear toda a evidência científica para identificar a relação da possível interação medicamentosa entre penicilina e contraceptivos hormonais em mulheres. **Metodologia:** Metodologia proposta pelo *Joanna Briggs Institute* e diretrizes de elaboração do *PRISMA-ScR*. A estratégia de busca foi elaborada utilizando unitermos indexados na base de descritores Medical Subject Headings, sendo adaptadas para as bases de dados Embase, *PubMed/Medline*, LILACS e *Web of Science*. O processo de análise, extração e síntese dos dados será desenvolvido por dois revisores independentes. **Resultados e Conclusão:** Serão apresentados em fluxograma e resumo narrativo. Com a elaboração da revisão de escopo, espera-se identificar lacunas existentes sobre a interação medicamentosa entre penicilina e contraceptivos hormonais em mulheres. A sua divulgação ajudará profissionais da saúde/acadêmicos a conhecer a literatura atual e sua aplicação clínica, auxiliando em estudos futuros e avanços de políticas públicas.

**Palavras-chave:** penicilinas, agentes contraceptivos, interações medicamentosas, saúde da mulher.

## ABSTRACT

**Background:** With the increase in medication use, drug interactions are inevitable. One type of drug interaction that is a reason for discussion and divides opinions is the use of penicillins concomitantly with hormonal contraceptives. **Objective:** Map all scientific evidence to identify the relationship between possible drug interactions between penicillin and hormonal contraceptives in women. **Methodology:** Methodology proposed by the Joanna Briggs Institute and guidelines for preparing PRISMA-ScR. The search strategy was developed using keywords indexed in the Medical Subject Headings descriptor base, being adapted for the Embase, PubMed/Medline, LILACS and Web of Science databases. The data analysis, extraction and synthesis process will be developed by two independent reviewers. **Results and Conclusion:** Will be presented in a flowchart and narrative summary. With the preparation of the scoping review, it is expected to identify existing gaps regarding the drug interaction between penicillin and hormonal contraceptives in women. Its dissemination will help health professionals/academics to learn about current literature and its clinical application, assisting in future studies and advances in public policies.

**Keywords:** penicillins, contraceptive agents, drug interactions, women's health.

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos possuem potencial de conferir grandes benefícios à população, sendo de extrema importância para o tratamento e profilaxia de diversas doenças (Pereira et al., 2022). Dentre as classes terapêuticas existentes, a classe dos antibióticos, em especial a penicilina, teve um impacto importante na melhoria da saúde da humanidade. Após a descoberta da existência da penicilina, seu uso começou a ser difundido e doenças infecciosas, que antes eram tratadas como questões religiosas, começaram a apresentar cura e melhora na qualidade de vida do paciente (Quinn, 2013).

O aumento na taxa de prescrições de antibióticos vem sendo analisado nos últimos anos e gera grandes preocupações. A tendência do consumo das prescrições de antibióticos foi avaliada por Klein et al. (2018) em 76 países durante o período de 2000 a 2015. A taxa de consumo de antibióticos aumentou 39%, além do consumo expresso em doses diárias definidas (DDD), que aumentou 65%. Além disso, após a pandemia de COVID-19, detectou-se um aumento das prescrições de antibióticos. No Brasil, Santos et al. (2023) constaram em seu estudo que a dispensação de antibióticos durante o ano de 2020 aumentou 21,3% em relação ao ano anterior.

Com a evolução da indústria farmacêutica, o uso indiscriminado de antibióticos alcançou grandes escalas. Como consequências desse processo, altas taxas de falhas no

tratamento são comuns devido ao desenvolvimento de superbactérias e gastos maiores com novas medicações para solucionar o problema inicial são necessários (Bhardwaj et al., 2022; Dias et al., 2023; Huemer et al., 2020; Nazli et al., 2022). Outros empecilhos foram encontrados, entre eles as interações medicamentosas, que é uma resposta farmacológica ou clínica causada pela interação de medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-substância química, medicamento-planta medicinal, medicamento-doença cujo resultado pode ser a alteração dos efeitos desejados ou a ocorrência de reações adversas (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA], 2010). Atualmente, com o aumento da expectativa de vida, o número de medicamentos consumidos faz com que a polifarmácia seja uma preocupação na realização de um tratamento (Butkiewicz et al., 2016).

Nesse cenário, um tipo de interação medicamentosa que é motivo de discussão e divide opiniões é uso das penicilinas concomitantemente com os contraceptivos hormonais, sejam os orais ou injetáveis. Os contraceptivos hormonais são formados pela associação de hormônios, como o estrogênio e a progesterona que ao introduzidos no organismo serão metabolizados no fígado. O estrógeno será transformado em metabólitos estrogênicos, sendo que parte destes metabólitos é hidrolisada pelas enzimas das bactérias intestinais, liberando estrógeno ativo. O estrógeno liberado será reabsorvido pelo organismo, aumentando o nível plasmático de estrógeno circulante, estabelecendo o ciclo entero-hepático (Verma et al., 2021). Ao realizar a ingestão de penicilina fazendo o uso de contraceptivo, o antibiótico tem ação na microbiota intestinal, modificando-a atuando na diminuição das enzimas necessárias para a liberação do estrógeno ativo na circulação, promovendo redução da parte hormonal (Tsabai, 2019). Apesar da base biológica desta interação, ainda há controvérsias sobre o impacto desta interação em gestações indesejadas. Aronson e Ferner (2021) afirmam que as gestações indesejadas foram sete vezes mais comumente relatadas com antibióticos e contraceptivos hormonais, sendo necessário advertir as mulheres da redução da eficácia do contraceptivo durante o tratamento com antibióticos. Em contrapartida, um estudo realizado por pesquisadores americanos embasados pelo United States Preventive Services Task Force, afirmaram que não há qualquer redução do efeito contraceptivos hormonais com o uso simultâneo de penicilina (Simmons et al., 2018). Apesar do potencial desta interação, há poucos estudos a respeito da frequência da mesma na população. Diante deste contexto, este manuscrito tem como objetivo apresentar as etapas futuras de uma revisão de escopo cujo objetivo é mapear toda a evidência científica para identificar a relação da possível interação medicamentosa entre penicilina e contraceptivos hormonais em mulheres.

## 2 METODOLOGIA

Este protocolo seguiu o método proposto pelo Joanna Briggs Institute (JBI) (Peters et al., 2015) e foi relatado usando o checklist *PRISMA Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (Tricco et al., 2018). O protocolo desta revisão foi registrado no Open Science Framework (OSF) - [https://osf.io/rux2v/?view\\_only=6721c594caae4be99be2f84bbead9e31](https://osf.io/rux2v/?view_only=6721c594caae4be99be2f84bbead9e31).

A revisão de escopo objetivará identificar as interações medicamentosas potenciais dos contraceptivos hormonais e penicilinas, considerando adolescentes, adultos e idosos do sexo feminino em uso concomitante de contraceptivos hormonais (orais ou injetáveis) e penicilina.

O uso da penicilina será a exposição. As penicilinas são antibióticos pertencentes a subclasse de beta lactâmicos, que englobam: amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina e ticarcilina (Brunton, 2012).

### 2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão dos estudos foram definidos de acordo com o acrônimo POT, em que P= adolescentes, adultas e idosas do sexo feminino; O= interações medicamentosas potenciais dos contraceptivos hormonais e penicilinas; T= estudos observacionais (transversais, coorte, relato e séries de casos), monografias, dissertações, trabalhos de conclusão de curso (TCC), teses e resumos de congressos.

Os critérios de exclusão serão bebês, crianças (<13 anos de idade), gestantes e homens. Serão incluídos estudos sem restrição de idioma ou data de publicação. Cartas ao editor, editoriais, estudos ecológicos e revisões da literatura serão excluídos.

### 2.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA E IDENTIFICAÇÃO DAS FONTES DE INFORMAÇÃO

A estratégia de busca pela informação foi elaborada utilizando unitermos indexados na base de descritores *Medical Subject Headings* (MeSH) (Tabela 1). A estratégia de busca pela informação foi adaptada utilizando a base de descritores Emtree e DeCS e as bases de dados pesquisadas serão: Embase, *PubMed/Medline*, LILACS e Web of Science.

Tabela 1 - Estratégia de busca - Pubmed/Medline (pesquisa realizada em 15 de agosto de 2023).

Busca	Palavras-chave	Registros encontrados
#1	"Penicillins"[Mesh] OR (Antibiotics, Penicillin) OR (Penicillin Antibiotics) OR (Penicillin)	116.650 resultados
#2	"Contraceptive Agents"[Mesh] OR (Agents, Contraceptive) OR (Contraceptives) OR (Contraceptive) OR "Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR (Agents, Female Contraceptive) OR (Female Contraceptive Agents) OR (Contraceptives, Female) OR (Female Contraceptives) OR "Contraceptive Agents, Hormonal"[Mesh] OR (Hormonal Contraceptive Agents) OR (Contraceptive Agents, Female Hormonal) OR (Contraceptive Agents, Male Hormonal) OR "Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR (Contraceptive Agents, Oral, Hormonal) OR (Hormonal Oral Contraceptive Agent) OR (Oral Contraceptive Agents, Hormonal) OR (Hormonal Oral Contraceptive) OR (Contraceptive, Hormonal Oral) OR (Oral Contraceptive, Hormonal) OR (Oral Contraceptives, Hormonal) OR (Contraceptives, Hormonal Oral) OR (Hormonal Oral Contraceptives) OR (Hormonal Oral Contraceptive Agents) OR (Contraceptive Agents, Estrogen) OR (Estrogen Contraceptive Agents)	158.827 resultados
#3	#1 AND #2	361 resultados

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

### 2.3 PROCESSO DE SELEÇÃO DAS FONTES DE INFORMAÇÃO

Depois de identificados, os artigos serão importados para a ferramenta de gestão de referências Rayyan (*Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar*) e os estudos duplicados serão removidos.

Dois revisores selecionarão os estudos de forma independente através do título e resumo para inclusão ou exclusão. Após esta fase, todos os artigos incluídos serão avaliados através da leitura do texto integral, considerando os critérios de elegibilidade. Quaisquer desacordos que surjam durante a seleção do estudo serão discutidos e resolvidos por consenso. Se não for possível resolvê-las por consenso, um terceiro revisor decidirá.

### 2.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados extraídos incluirão características do estudo (referência, periódico), características da população (contexto, amostra, amostragem, nome e posologia dos antibióticos), resultados principais (frequência do uso, dose, duração da penicilina prescrita (Tabela 2).

Tabela 2 - Instrumento de extração dos dados

<b>Revisor:</b>	<b>Data:</b>
<b>Detalhes do estudo</b>	
Autor(es):	
Ano de publicação:	
Jornal:	
<b>Métodos de estudo/estratégias</b>	
Design do estudo:	
<b>Participantes</b>	
Tamanho da amostra:	
Idade (média):	
País/local:	
Procedimentos de recrutamento:	
Acompanhamento ou duração do estudo:	
Exposição (ões) de interesse:	
<b>Variável dependente (resultado)</b>	
Nome do medicamento:	
Dose e duração da penicilina prescrita:	
<b>Desfecho</b>	
Número de mulheres que engravidaram:	
<b>Conclusão do autor:</b>	

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Esta revisão de escopo considerará como desfecho principal a existência da interação entre o uso de contraceptivos com prescrições de penicilinas. Será definido como interação medicamentosa sinais e sintomas apresentados por mulheres e autorrelato sobre as gestações.

## 2.5 SÍNTESE DOS DADOS

A síntese de dados constituirá de duas etapas. A primeira etapa da síntese de dados, apresentaremos os resultados do processo de elegibilidade dos estudos utilizando o fluxograma do PRISMA *Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR).

A segunda etapa será o preenchimento da tabela de extração de forma narrativa, com todos os dados encontrados na pesquisa. Faremos análise de subgrupos considerando o tipo de delineamento dos estudos; faixa etária das mulheres avaliadas; medicamentos utilizados, dose e duração. Não foram utilizadas escalas específicas para avaliar a qualidade metodológica dos artigos incluídos devido à natureza do tema investigado: estudos de relato de caso ou série de casos, o que também dificulta a seleção de instrumentos de avaliação adequados.

## 2.6 CERTEZA DE EVIDÊNCIA

A certeza de evidência será avaliada pelo Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation approach (GRADE), caso haja evidência suficientes para realização de recomendações (Guyatt et al., 2008). O GRADE é baseado em cinco domínios:

limitações do estudo; inconsistência dos resultados; imprecisão das estimativas; caráter indireto das evidências e; viés de publicação. Além disso, o GRADE possui quatro níveis de evidência, podendo ser classificado cada resultado como muito baixo, baixo, moderado e alto.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados mapeados serão descritos na discussão na forma de fluxograma e resumo narrativo, visando alcançar os objetivos propostos, responder à pergunta de estudo e apontar as lacunas sobre o tema.

Os antibióticos são de extrema importância no tratamento de infecções e na prevenção de complicações infecciosas. Muitas doenças que eram consideradas incuráveis ou letais, na atualidade são passíveis de cura graças a esses medicamentos (Katsgung & Vanderah, 2017). No entanto, o aumento de prescrições de antibióticos vem gerando preocupações. Marra et al. (2016) estimaram que houve aumento de 62,2% nas prescrições de antibióticos no Canadá entre 1996 e 2013. O aumento no uso de antibióticos nos últimos anos, muitas vezes de forma irracional, faz com que cause um dos grandes problemas da atualidade de saúde pública – a resistência bacteriana (Quino et al., 2023). A World Health Organization (WHO) declarou em 2021 que a resistência antimicrobiana é uma das dez principais ameaças globais à saúde pública que a humanidade enfrenta e que o uso excessivo e/ou indevido desses medicamentos são um dos principais fatores do desenvolvimento de patógenos resistentes a medicamentos (World Health Organization [WHO], 2021).

Os anticoncepcionais possuem como objetivo impossibilitar uma gravidez indesejada, sendo um recurso para controle de natalidade (Lima et al., 2021). De acordo com o relatório Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 da United Nation (ONU) (United Nations [ONU], 2015), 64% das mulheres que estão em um relacionamento estável, utilizam métodos contraceptivos. No Brasil, as mulheres que usam algum tipo de método contraceptivo chegam a 79% em 2015, contra cerca de 51% em 1970.

Com a crescente alta do uso desses dois grupos de medicamentos, a interação medicamentosa deve ser estudada e analisada, a fim de que se realize o mapeamento das evidências científicas sobre o tema pesquisado. Essa revisão de escopo fornecerá uma visão geral da literatura e identificará a necessidade de pesquisas primárias sobre a temática.

### 4 CONCLUSÃO

Com a elaboração da revisão de escopo espera-se identificar lacunas existentes sobre a interação medicamentosa entre penicilina e contraceptivos hormonais em mulheres. A

divulgação deste protocolo de revisão de escopo ajudará profissionais da saúde e acadêmicos a conhecer a literatura atual e sua aplicação clínica, auxiliando em estudos futuros e na prática clínica baseada em evidências. Ademais, a resposta que será dada pela revisão poderá auxiliar no controle da natalidade e nos avanços com políticas públicas frente a vulnerabilidade de mulheres em todo o mundo.



## REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução - RDC nº 60, de 17 de dezembro de 2010**. Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. Brasília, DF: Diário Oficial da República, 2010. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0060\\_17\\_12\\_2010.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0060_17_12_2010.html). Acesso em: 04. jan. 2023.
2. ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Analysis of reports of unintended pregnancies associated with the combined use of non-enzyme-inducing antibiotics and hormonal contraceptives. **BMJ Evid Based Med**, Londres, v. 26, n. 3, p.112-113, jun. 2021. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111363
3. BHARDWAJ, S.; MEHRA, P.; DHANJAL, et al. Antibiotics and Antibiotic Resistance-Flipsides of the Same Coin. **Curr Pharm Des**, Sharjah, v. 28, n. 28, p. 2312-2329, 2022. doi: 10.2174/1381612828666220608120238
4. BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2079 p.
5. BUTKIEWICZ, M.; RESTREPO, N. A.; HAINES, J. L. et al. Drug-Drug Interaction Profiles of Medication Regimens Extracted from a De-Identified Electronic Medical Records System. **AMIA Jt Summits Transl Sci Proc**, Bethesda, v. 2016, p. 33-40, jul. 2016.
6. DIAS, D. B.; ARCHANJO, I. P.; CAMBRAIA, M. F.; et al. Perfil dos pacientes e de resistência antimicrobiana das infecções urinárias em hospital terciário de Juiz de Fora – MG. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 14654–14669, jul. 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n4-055.
7. GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, Londres, v. 336, n. 7650, p. 924-926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
8. HUEMER, M.; MAIRPADY SHAMBAT, S.; BRUGGER, S. D. et al. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. **EMBO REP.**, Oxford, 21(12), e51034. doi: 10.15252/embr.202051034
9. KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 13.ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2017. 1202 p.
10. KLEIN, E. Y.; VAN BOECKEL, T. P.; MARTINEZ, E. M. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **Proc Natl Acad Sci U S A**, Washington, v. 115, n. 15, p. E3463-E3470, abr. 2018. doi: 10.1073/pnas.1717295115
11. LIMA, F. M. T.; LIMA, H. A. S.; SILVA, O. A. Anticoncepcionais hormonais: interações que podem comprometer sua eficácia. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 27708-20., dez. 2021. doi: 10.34119/bjhrv4n6-326

12. MARRA, F., GEORGE, D., CHONG, M. et al. Antibiotic prescribing by dentists has increased: Why? **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 147, n. 5, p. 320-327, mai. 2016. doi: 10.1016/j.adaj.2015.12.014
13. NAZLI, A.; HE, D. L.; LIAO, D. et al. Strategies and progresses for enhancing targeted antibiotic delivery. **Adv Drug Deliv Rev.**, Amsterdã, v. 189, p. 114502, out. 2022. doi: 10.1016/j.addr.2022.114502
14. PEREIRA, L. B.; ZANETTI, M. O. B.; RODRIGUES, J. P. V. et al. Consumo de antibióticos em um hospital de alta complexidade: padrão de utilização em diferentes enfermarias. **Res., Soc. Dev.**, Vargem Grande Paulista, v. 11, n. 2, p. e12011225573, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i2.25573
15. PETERS, M. D. J.; GODFREY, C. M.; KHALIL, H. et al. Guidance for conducting systematic scoping reviews. **Int J Evid Based Healthc**, Sidnei, v. 13, n. 3, p. 141-146. doi: 10.1097/XEB.0000000000000050
16. QUINO, W.; BELLIDO, G.; FLORES-LEÓN, D. et al. Trends in antimicrobial resistance of Shigella species in Peru, 2011-2020. **JAC Antimicrob Resist.**, Oxford, v. 5, n. 5, p. dlad110. doi: 10.1093/jacamr/dlad110
17. QUINN, R. Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative. **AM J Public Health**, Washington, v. 103, n. 3, p. 426-434, mar. 2013. doi: 10.2105/AJPH.2012.300693
18. SANTOS, M. L.; FALCÃO, A. H. P. B. M.; JESUS, M. M. R., et al. Aumento do consumo de antibióticos em ambiente hospitalar durante a pandemia de Covid-19. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 2341-2350, jan. 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n1-183
19. SIMMONS, K. B.; HADDAD, L. B.; NANDA, K. et al. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 218, n. 1, p. 88-97.e14, jan. 2018. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.003
20. UNITED NATIONS (ONU). Department of Economic and Social Affairs. Population Division. **Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349)**. New York: United Nations, 2015. Disponível em: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa\\_pd\\_report\\_2015\\_trends\\_contraceptive\\_use.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd_report_2015_trends_contraceptive_use.pdf). Acesso em: 04 jan. 2023.
21. TRICCO, A. C.; LILLIE, E.; ZARIN, W. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA ScR): checklist and explanation. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 169, n. 7, 467-473, out. 2018. doi: 10.7326/M18-0850
22. TSABAI, C. Potential Drug Interactions in Patients Taking Oral Contraceptive Pills. **Am Fam Physician**, Kansas City, v. 100, n. 10, p. 599-600, nov. 2019.
23. VERMA, N., CWIAK, C., KAUNITZ, A. M. Hormonal Contraception: Systemic Estrogen and Progestin Preparations. **Clin Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 64, n. 4, p. 721-738, dez. 2021. doi: 10.1097/GRF.0000000000000063.

24. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global action plan on antimicrobial resistance.** Geneva, Switzerland: WHO Press, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763>. Acesso em: 04 jan. 2023.