

FACULDADE CATÓLICA SALESIANA DO ESPÍRITO SANTO

NUBIA ALINE SILVA DE CASTRO

**ANÁLISE DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS ASSOCIADOS AO USO DE
ANTIBIÓTICOS**

VITÓRIA
2015

NUBIA ALINE SILVA DE CASTRO

**ANÁLISE DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS ASSOCIADOS AO USO DE
ANTIBIÓTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Cristiane Nazaré de Araujo Barroso

VITÓRIA
2015

NUBIA ALINE SILVA DE CASTRO

**ANÁLISE DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS ASSOCIADOS AO USO DE
ANTIBIÓTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovado em _____ de _____ de _____, por:

Prof. Esp. Cristiane Nazaré de Araujo Barroso - Orientador

Prof. Msc. Mauricio da Silva Mattar, Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo

Prof. Dr. Livia Bedin, Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo

Dedico este trabalho, de forma especial, a minha eterna amiga Eleonora Vasconcellos, que sempre foi exemplo de alegria. Mesmo presente hoje apenas em meu coração, sei que ela está lá em cima comemorando por mais essa etapa concluída em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por tornar todos os ensinamentos e aprendizados da vida em fases superáveis e executáveis. Pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.

À minha irmã, Ana Laura, que me ajudou e compartilhou seus conhecimentos comigo nessa etapa importante em minha vida.

Ao meu amor, Diego Schneider Bendel, por toda amizade e carinho dados durante esses anos de vida acadêmica. Sempre com muita paciência e companheirismo. Acreditando no meu potencial, nas minhas idéias, nos meus devaneios, principalmente quando nem mesmo eu acreditava.

Às minhas amigas Camila Felicio e Juliana Pimentel, por toda amizade durante esses anos de vida acadêmica, pelas brincadeiras e risadas onde se construiu uma amizade sólida. Espero levar vocês comigo em minha vida. Meu muito obrigado!

À minha avó, Marlene Barbieri e meu pai Jailson de Almeida Castro que sempre acreditou em mim. Rezando e pedindo a Deus que eu fosse capaz de concluir essa fase em minha vida. Obrigada pela força e pelo carinho.

À minha mãe, Guaciara Aline. Obrigada pela compreensão, apoio e contribuição para minha formação pessoal e acadêmica. Obrigada pela educação, teto e alimento. Pelo amor e carinho de sempre.

À minha amiga Nathália Freitas, que sempre esteve ao meu lado. Obrigada pela amizade, companheirismo, paciência e motivação durante esses anos de muita dedicação. Sem sua ajuda, eu não estaria aqui. Mil vezes obrigada!

Aos professores, Cristiane Barroso, Maurício Mattar e Cristiane Curi que contribuíram para a minha formação e que sempre se puseram à disposição para me ajudar, mediante todas as dificuldades da vida para concluir o curso. Meu sincero obrigado!

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Martin Luther King Jr.

RESUMO

O desenvolvimento do contraceptivo oral foi uma grande revolução na medicina e na sociedade no século XX, esse fármaco que pode ser uma substância química de natureza conhecida, tal como parâmetros cinéticos e dinâmicos parcial ou totalmente elucidados tem a finalidade de impedir a gravidez, devido os hormônios de síntese que interferem no ciclo sexual, através da supressão do hormônio do folículo estimulante (FSH) no ciclo ovariano. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a contracepção oral deve ser eficaz, reversível, acessível e bem tolerada. Os contraceptivos orais podem ser combinados, contendo em sua fórmula estrógeno e progestógenos, ou apenas constituídos de progestógenos, conhecidos como minipílulas. Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos com a capacidade de inibir o crescimento ou causar a morte de bactérias. Os antibióticos são classificados em dois aspectos, por possuírem características diferentes, podem ser classificados como bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano, ou bactericidas, quando causam a morte da bactéria. Devido o contraceptivo oral bloquear a produção de FSH e LH, o fármaco pode sofrer interferência pelo uso de outros fármacos, ou seja, uma interação medicamentosa. Segundo alguns estudos, os fármacos associados são: rifampicina, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina e eritromicina, entre outros fatores também, como: vômitos, diarreia, álcool, antivirais, etc. Porém, o único antibiótico comprovado pela ciência que tem a capacidade de interagir com o contraceptivo oral é a Rifampicina, antibiótico semi-sintético, derivado da Rifamicina, com atividade bactericida e de amplo espectro, usado no tratamento de pacientes com tuberculose. Ele age de forma a destruir bactérias da flora intestinal, principalmente a *Clostridia sp*, comprometendo assim a hidrólise dos conjugados estrogênicos a qual o resultado gera o estrogênio ativo e reduzindo o ciclo entero-hepático do estrogênio, diminuindo as concentrações de níveis plasmáticos de estrogênio ativo, não só diminuindo a eficácia do contraceptivo oral, mas também de outras drogas metabolizadas pelo fígado, já que esse antibiótico acelera a biotransformação. O objetivo desse trabalho é, portanto, discutir e explicar se ocorrem interações medicamentosas entre o contraceptivo oral e o antibiótico, averiguando quais drogas são mais envolvidas na redução do efeito do contraceptivo oral.

Palavras-chave: Contraceptivos orais; Anticoncepcionais orais; Antibióticos; Interações medicamentosas; Fármacos.

ABSTRACT

The development of the oral contraceptives was a huge revolution in medicine and society in the 20th century. The purpose of these drugs is to impede pregnancy, due to the synthesis of hormones that interfere in the menstrual cycle, suppressing the follicle stimulating hormone (FSH) in the ovarian cycle. According to World Health Organization (WHO), the oral contraception must be effective, reversible, accessible and tolerable. Oral contraceptives can be combined, containing in their formulas estrogen and progestogen, or only composed by progestogen known as mini-pill. Antibiotics are natural or synthetic drugs capable of inhibiting the growing or causing bacteria death. Since they have different characteristics, they are classified in two aspects, bacteriostatic when they restrain the microbial growth or bactericides when they kill bacteria. For the reason that birth pills block the production of FSH and LH (*Luteinizing hormone*), *the drug can suffer interference by the usage of other medicines, this is to say a drug interaction. As reported in some studies, the medicines that cause interference are: Rifampicin, penicillin, cephalosporins, tetracycline, erythromycin* among other factors as: vomit, diarrhea, alcohol and antiviral medications. However, the antibiotic proved by science being capable of interacting with oral contraceptives is Rifampicin, semi synthetic antibiotic, derived from Rifamicyn, which is of a broad spectrum and a bactericide, used in the treatment of tuberculosis. It acts in ways to destroy the bacteria of intestinal flora, mainly *Clostridium* sp, compromising the hydrolysis of conjugated estrogens, which the results lead to the active estrogens reducing the estrogens' enterohepatic circulation that decreases the concentration of active estrogens plasma levels, and it does not only decrease oral contraceptive effectiveness, but also other drugs metabolized by the liver, since this antibiotic accelerates biotransformation. This essay aims to discuss and analyze if drug interactions happen between oral contraceptives and antibiotics, investigating which drugs are participate more in the reduction of oral contraceptives effectiveness.

Keywords: Oral contraceptives; Oral contraceptives methods; Antibiotics; Drug interactions; Medicines.

LISTA DE SIGLAS

ABNT – Academia Brasileira de Normas Técnicas

α – Alfa

ADA Foundation Research Institute - American Dental Association Health Foundation Research Institute.

ATB – Antibiótico

ATP – Trisfosfato de adenosina

β – Beta

cAMP – Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

CO – Contraceptivo oral

Acetil - CoA – Acetilcoenzima A

cm – Centímetros

CYP – Citocromo P450

CYP3A4 – Citocromo P450 3A4

DIP – Doença inflamatória pélvica

DIU– Dispositivo intra uterino

DOH – Hidroxila

EE – Etililestradiol

FDA – Food and Drug Administration

FH – Folículo estimulante

g – Gramas

GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofina

HDL – Colesterol HDL

Kg – Kilograma

LDL – Colesterol LDL

LH - Hormônio luteinizante

mm – Milímetro

mcg – Micrograma

MFO – Oxidase de função mista

mg – Miligrama

ml – Megalitro

NADPH – Nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato-oxidase

nm – Nanómetro

OMS – *Organização Mundial da Saúde*

pg – *Picogramas*

PNDS – *Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da criança e da mulher*

RE – Retículo endoplasmático

SUS – *Sistema Único de Saúde*

µg – Micrograma

UDP – Difosfato de uridina

UDPGA – Uridina difosfato de ácido glicurônio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REFERENCIAL TEÓRICO	25
2.1 ANATOMIA FISIOLÓGICA DOS ORGÃOS SEXUAIS FEMININOS.....	25
2.2 SISTEMA HORMONAL FEMININO	28
2.2.1 Crescimento dos folículos ovarianos	31
2.2.2 Ações do Estrogênio e da Progesterona.....	35
2.3 CICLO ENDOMETRIAL	37
2.5 ANTIBIÓTICOS.....	42
2.5.1 Fármacos relacionados à interação com contraceptivos orais.....	45
2.6 METABOLISMO ENTERO-HEPÁTICO	49
2.7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	54
2.8 ANTICONCEPCIONAIS ORAIS.....	56
2.8.1 Anticoncepcionais orais combinados	58
2.8.2 Metabolismo quando ingerido o antibiótico com anticoncepcional oral..	64
2.8.3 Fatores que possibilitam na diminuição da eficácia do anticoncepcional oral	65
2.8.4 Estudos sobre a falha do anticoncepcional oral.....	67
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
REFERÊNCIAS	77

1 INTRODUÇÃO

A palavra anticoncepção significa o uso de métodos ou técnicas com a finalidade de impedir após o ato sexual de uma gravidez indesejada. É classificado como um recurso de planejamento familiar, pelo qual o indivíduo desenvolve prole voluntária em tempo e número calculados (POLI, 2009).

A pílula anticoncepcional é um dos métodos de anticoncepção mais utilizados. Atualmente, a pílula é utilizada por mais de 100 milhões de mulheres no mundo, apenas nos Estados Unidos a pílula é utilizada por 12 milhões de mulheres, esses números explicam a maior instrução de mulheres em países desenvolvidos (MATTOS, 2012).

O contraceptivo oral possui uma bagagem histórica. Nos países subdesenvolvidos veio com a proposta de controle de natalidade, assim como no Brasil, ao contrário do que ocorreu com mulheres da Europa, cuja política natalistas tinha adquirido muita força após guerras mundiais. Assim, como a França a pílula somente foi liberada para consumo em 1967, no Brasil a pílula anticoncepcional e outros métodos contraceptivos chegaram ao mercado desde o início da década de 60 (PEDRO, 2003).

Pode-se notar que, no Brasil, assim como nos países do terceiro mundo, o objetivo maior da comercialização do anticoncepcional era o controle de natalidade, já que na década de 60, revistas como *Seleções* publicavam artigos que informavam que dali 40 anos, ou seja, no ano 2000, o mundo teria oito bilhões de pessoas (PEDRO, 2003).

No Brasil, o comércio da pílula anticoncepcional teve início em 1962, dois anos após ser aprovada nos Estados Unidos pelo (FDA) – Food and Drug Administration, pílula chamada Enovid, continha 150mcg de estrógeno e 10mg de progesterona (SIEW, 1991). Os níveis plasmáticos desses esteróides eram elevados, não tendo risco da perda de eficiência com a presença de antibióticos, no entanto havia efeitos colaterais nas mulheres, como mal-estar e ganho de peso (PEDRO, 2003).

Com o passar do tempo o método contraceptivo veio ganhando espaço e suas concentrações hormonais foram cada vez mais reduzidas, com o intuito de

acompanhar as flutuações fisiológicas dos hormônios durante o ciclo ovulatório da mulher (PINHO, 1984).

Muitos médicos defendem outras funções do anticoncepcional oral além de inibir uma gravidez indesejada, como o uso do fármaco para bloquear a ovulação, pois em cada ciclo menstrual a mulher é exposta a vários hormônios, cuja sucessão contínua de hormônios a torna sujeita a desenvolver várias doenças como endometriose e miomatose (miomas), doenças que estão associadas à infertilidade feminina. Fazendo uso do anticoncepcional oral mesmo em mulheres que não tenham vida sexual ativa, as chances da ocorrência de doenças diminuem (MATTOS, 2012).

“O uso mais comum para a administração de estrogênio e progestógenos combinados é a contracepção. Os contraceptivos orais são uma das formas mais efetivas e reversível para prevenir a gestação” (MINNEMAN; WELCKER, 2006, p.414).

O contraceptivo oral se classifica em: contraceptivos orais combinados monofásicos, representados por 21 comprimidos em geral, possui a mesma composição em todos comprimidos, ou seja, etnilestradiol e um progestógeno nas mesmas doses em todos eles. Já os contraceptivos orais combinados fásicos, apresentam pílulas com a mesma composição hormonal, mas cujos componentes apresentam-se dois blocos com doses diferentes. Os contraceptivos orais trifásicos, que apresentam formulações de 21 pílulas, são divididas em três blocos contendo doses diferentes dos hormônios constituintes. Por fim, o contraceptivo oral só com progestógenos possui em sua formulação apenas um hormônio, a progesterona (POLI, 2009).

Esses produtos exercem a sua ação contraceptiva por meio de uma intervenção que cometem no eixo neuro-endócrino, interferindo no mecanismo de estimulação ovariana pelas gonadotrofinas, através de uma interferência direta sobre os mecanismos de *feedback*, promovendo um bloqueio gonadotrófico, especialmente do pico de LH e, com isso, impedindo que ocorra a ovulação. São, por essa razão, chamados de anavolutários (POLI, 2009, p.31-32).

Além disso, a ação do progestogênico sobre o muco cervical torna impenetrável pelo espermatozóide, e no endométrio, tornando o muco hipotrófico e sem condições para a implantação do embrião. Os efeitos do contraceptivo oral são reversíveis, por isso o é fundamental que usuárias de contraceptivos orais combinados faça o uso contínuo (POLI, 2009).

A eficácia do contraceptivo oral combinado depende do uso correto, sendo de inteira responsabilidade de mulher controlar e fazer o uso diário, em horário regular e iniciando as cartelas em dias apropriados. Estima-se falha contraceptiva de oito mulheres grávidas para 100 usuárias a cada ano, quando se considera o uso típico. Entretanto, se não ocorrer erros ao decorrer do uso com o anticoncepcional, menos de uma gravidez poderá ocorrer para 100 mulheres/ ano (WHO, 2007).

Em um estudo realizado com 278 adolescentes na cidade de Teresina, PI, verificou-se que 98,2% dessas adolescentes possuíam baixo conhecimento sobre o uso correto do contraceptivo oral. As autoras concluíram que a resposta desse baixo conhecimento reflete a necessidade de técnicas mais acessíveis de comunicação (AMÉRICO et al., 2013).

A administração de dois ou mais medicamentos, principalmente antibióticos é outro fator que contribui a falha contraceptiva. Segundo Mattos (2012), alguns medicamentos reduzem o efeito da pílula, causando sangramentos ou aumentando as chances da usuária engravidar. Antibióticos que possuem largo espectro como: ampicilina e doxicilina podem causar problemas se forem administrados juntos com o contraceptivo oral, ocorrendo então à interação medicamentosa.

Boa parte da população tem a idéia que os antibióticos cortam o efeito da pílula, essa tese é muito difundida e por muito tempo, a própria medicina atuou de forma a propagar essa informação. Sempre houve relatos de falhas contraceptivas após o uso de antibióticos, o que servia para dar sustentação a essa tese (PINHEIRO, 2014).

De acordo com Miller (1994) não são todos antibióticos que estão relacionados com a baixa eficácia dos contraceptivos, o mais associado na redução do contraceptivo oral é a rifampicina, logo após ampicilina, amoxicilina e tetraciclina.

Segundo Moraes (2013), os antibióticos: penicilinas, amoxicilina, ampicilina, cefalosporina, eritromicina e tetraciclinas possuem interações com os contraceptivos orais, causando alterações gastrointestinais.

Não somente a interação medicamentosa entre antibióticos e o contraceptivo reduz a eficácia desse medicamento. Segundo alguns autores, o uso incorreto, vômitos e interações de outras drogas como álcool, vitaminas C e anticonvulsivantes interferem no metabolismo do contraceptivo. Já outros pesquisadores, defendem a

idéia que a interação entre o contraceptivo oral e o antibiótico não ocorre em todas as mulheres (HADDAD, 1998; HELMS, 1997).

Desde a década de 1990, o número de trabalhos publicados relacionados à associação dos contraceptivos orais juntamente com antibióticos vem aumentando exponencialmente, e, atualmente, temos mais conhecimento no que se refere às interações medicamentosas desses fármacos.

Os relatos de interferência e queda da eficiência do contraceptivo oral têm sido mais comuns com drogas para tratar pacientes que possuem tuberculose, epilepsia e depressão. Os pacientes devem estar cientes desses problemas, no entanto, as maiorias das mulheres estão mais propícias ao encontro de antibióticos, anti-histamínicos e analgésicos. Dentro do grupo de antibióticos citados, o grande vilão do anticoncepcional oral é o antibiótico Rifampicina, estudos demonstram que ao ser associado esses dois fármacos, ocorrem a alteração de níveis sanguíneos de etinilestradiol e progesterona. Esse antibiótico inibe enzimas do citocromo P450 no fígado, podendo acarretar na elevação do metabolismo dos contraceptivos orais. (SZOKA; EDGREN, 1988).

A explicação de resultados conflitantes pode estar relacionada às variações individuais no metabolismo das mulheres, onde existe um subgrupo de mulheres com uma extensa circulação entero-hepática com falha conceptiva bem mais elevada. Entretanto, não existe atualmente nenhuma forma de identificar esse subgrupo de mulheres suscetíveis (WEISBERG, 1999).

Ou seja, nem todas as mulheres estão suscetíveis a essa interação ocasionada pelo contraceptivo oral e o antibiótico, pois cada mulher possui um metabolismo diferente e sendo assim uma expressão completamente individual aquele fármaco.

Considerando a existência de divergências entre trabalhos científicos, manuais técnicos de laboratórios e o amplo emprego dos contraceptivos orais como método eficaz de contracepção, esta pesquisa tem como objetivo levantar relatos clínicos e pesquisas farmacocinéticas que estudaram a relação entre o uso dos contraceptivos orais associados com antibióticos e a evidência ou não de falha terapêutica.

O trabalho de revisão bibliográfica fez uso de uma pesquisa descritiva de caráter qualitativo que foi desenvolvida por meio de busca de material científico publicado em revistas indexadas em bases de dados, como: Scielo (www.scielo.br); Portal

capas (www.periodicos.capes.gov.br); Lilacs (www.bireme.br). O critério utilizado para seleção de trabalhos foi literatura específica. Foram selecionados estudos de 1971 a 2015.

Utilizaram-se os seguintes descritores: “interação medicamentosa”, “contraceptivo oral”, “oral contraceptive”, “antibióticos”, “efficacy”, “interaction”, “pharmacology” e “pharmacy”.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

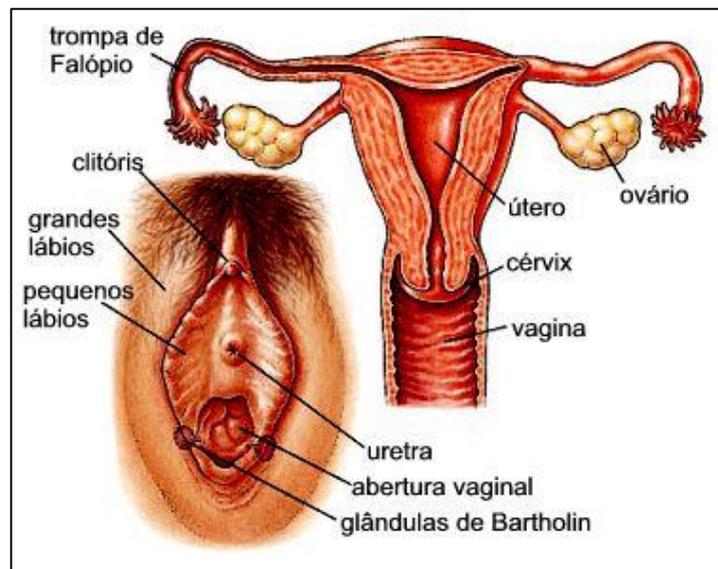
2.1 ANATOMIA FISIOLÓGICA DOS ORGÃOS SEXUAIS FEMININOS

O sistema genital feminino é o conjunto de órgãos encarregados pela reprodução da mulher, bem mais complexo que o sistema genital masculino no ponto de vista de reprodução, pelo fato de possuir mais de um órgão e conseqüentemente mais do que uma função, ou seja, a de abrigar e propiciar o desenvolvimento de um novo ser vivo (DÂNGELO; FATTINI, 2003).

O trato genital feminino é constituído pelos órgãos genitais interno e externo (Figura 1), sendo o último chamado de vulva, sendo eles: monte de Vênus ou monte pubiano, grandes e pequenos lábios, clitóris, prepúcio, vestibulo, pelo meato uretral, glândulas de Bartholin e de Skene (parauretrais) e pelo intróito (óstio) vaginal, onde está localizado o hímen (CONSOLARO; ENGLER, 2012).

Os órgãos genitais internos são compostos pela vagina, útero (formado pela cérvix e pelo corpo do útero), tubas de Falópio e ovários (KOSS; GOMPEL, 2006).

Figura 1 – Anatomia fisiológica dos órgãos sexuais femininos



Fonte: MOREIRA (2010).

“O termo vagina vem do latim e significa bacia, nome dado a esta estrutura por analogia funcional, pois a vagina vai atuar como uma bacia ao ser penetrada pelo pênis durante a cópula” (DÂNGELO; FATTINI, 2003, p. 153).

Esse órgão genital interno corresponde a um tubo fibromuscular de 7 a 9 cm de comprimento, comunicando-se superiormente com a cavidade uterina através do óstio do útero e inferiormente no vestíbulo da vagina, ela situa-se posteriormente a bexiga e a uretra e anteriormente ao reto. A vagina possui característica de um tubo com paredes que se tocam, elas são compostas por três camadas: camada externa de tecido conjuntivo, uma de músculo liso e uma de epitélio escamoso que reveste o órgão internamente (KOSS; GOMPEL, 2006).

No ponto de vista histológico, primeiramente encontramos a camada de epitélio escamoso, abaixo desse epitélio encontra-se o tecido conjuntivo, fibras elásticas, nervos e alguns vasos sanguíneos, o epitélio vaginal é a grande responsável pelas mudanças cíclicas durante o ciclo menstrual. No período de pós-menopausa, essa camada de epitélio pode atrofiar e ter seu número de camadas celulares reduzido. A superfície da mucosa da vagina é mantida úmida pelo muco secretado pelas glândulas uterinas, pelas glândulas endocervicais e pelas glândulas de Bartholin, no vestíbulo; a parede da vagina não possui glândulas, sendo assim quem é responsável pelo seu aspecto úmido da vagina são as glândulas uterinas (CONSOLARO; ENGLER, 2012).

Logo após, outro órgão genital feminino que corresponde à parte interna é o útero (Figura 2). Um órgão muscular, côncavo e de paredes espessas com forma semelhante a uma pêra. O útero mede cerca de 7 cm de comprimento, 5 cm de largura e 2,5 cm de espessura, ele está dividido em duas partes: o colo e o corpo do útero ou porção mais larga, onde se encontra a cavidade abdominal, já a parte estreita conhecida como colo abra-se no interior da vagina (KOSS; GOMPEL, 2006; CONSOLARO; ENGLER, 2012).

“O corpo uterino possui duas partes, o fundo que é a parte do corpo acima dos pontos de entrada das tubas uterinas, e o istmo, região relativamente constringida do corpo, logo acima do colo do útero” (CONSOLARO; ENGLER, 2012, p. 03).

O ponto de transição entre a cavidade endometrial que corresponde a uma cavidade única (larga e triangular na região do corpo) e o canal endocervical, que se limita a um tubo estreito no interior do colo ou cérvix, é denominado istmo ou óstio interno (KOSS; GOMPEL, 2006). O istmo tem a característica de ser curto, medindo um cm ou menos (DÂNGELO; FATTINI, 2003), região constringida pelo corpo, logo acima do colo do útero.

No ponto de vista histológico, a parede do útero é constituída por quatro camadas: a cobertura peritoneal (restrita ao corpo), a serosa ou perimétrio, é o peritônico, a camada muscular e a camada epitelial (KOSS; GOMPEL, 2006).

A camada serosa é constituída de tecido conjuntivo, tendo a maior parte da parede do útero. Já a camada muscular ou miométrio é denso, formado por músculo liso e tecido conjuntivo. Por fim, a camada epitelial ou endométrio, é continua através das tubas uterinas, essa região é preparada para implantação do óvulo fecundado, portanto, essa região sofre várias mudanças com a fase do ciclo menstrual ou durante a gravidez, em respostas dos hormônios produzidos pelos ovários (CONSOLARO; ENGLER, 2012).

A segunda parte do útero é o colo, onde corresponde a extensão inferior do útero, projetando-se na parede anterior da vagina. Ela se divide em regiões supravaginal, com maior quantidade de fibras musculares lisas, e vaginal, que apresenta maior concentração de tecido conjuntivo. O terceiro órgão genital feminino é as tubas de falópio, as tubas medem cerca de 7 cm e possuem um diâmetro de 5 a 8 mm (CONSOLARO; ENGLER, 2012; KOSS, 2006).

“Elas possuem dois ductos que se estendem bilateralmente a partir do útero, abrem-se na cavidade peritoneal próximo aos ovários e se situam na margem superior do ligamento largo” (CONSOLARO; ENGLER, 2012, p. 06).

As extremidades externas das tubas possuem múltiplas pregas soltas que chega próximo aos ovários, elas são fimbriadas. As tubas de falópio possuem quatro camadas, são elas: a camada mais externa é o peritônio, seguido por uma camada serosa e a camada epitelial ou mucosa (KOSS; GOMPEL, 2006).

Seguindo a linha com uma visão histológica, a parede das tubas é formada por uma camada mucosa, uma camada muscular e uma camada serosa. No epitélio que reveste as tubas uterinas, possuem células ciliadas e secretoras, que corresponde o controle hormonal. Acredita-se que essas células ciliadas, juntamente com movimentos peristálticos das tubas, auxiliam no impulso do ovócito II em direção ao útero (CONSOLARO; ENGLER, 2012).

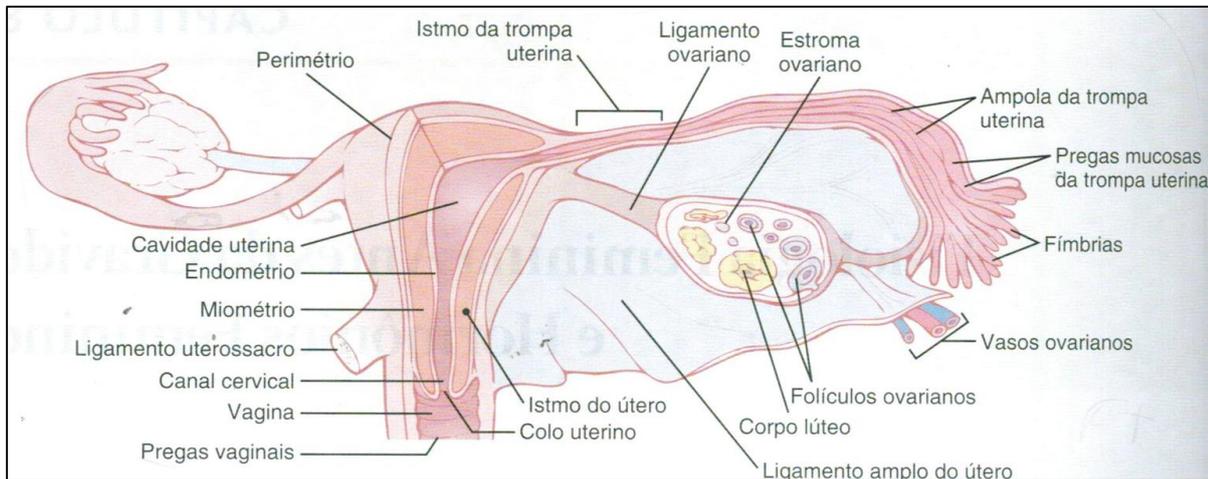
Já os ovários, último órgão genital interno, possuem uma estrutura ovóide e localizam-se em duas extremidades do útero, um de cada lado na cavidade pélvica entre a bexiga e o reto mede cerca de 4x2x2 cm, além de que suas células são

altamente especializadas e capazes de produzir hormônios, o qual tem grande impacto sobre a morfologia das células do órgão genital feminino, durante o ciclo menstrual (KOSS; GOMPEL, 2006).

“Os ovários se fixam pelo mesovário a face posterior do ligamento largo do útero, no entanto não são revestidos pelo peritônio. Sendo assim, os ovários acompanham o útero na gravidez” (CONSOLARO; ENGLER, 2012, p. 07).

No início da puberdade a superfície dos ovários apresenta uma característica lisa, logo após, eles adquirem um formato irregular, causado pelas cicatrizes que surgem nos locais de ruptura dos folículos ovarianos (KOSS; GOMPEL, 2006).

Figura 2 – Estruturas internas do útero, ovário e de uma trompa uterina



Fonte: GUYTON; HALL (2011)

2.2 SISTEMA HORMONAL FEMININO

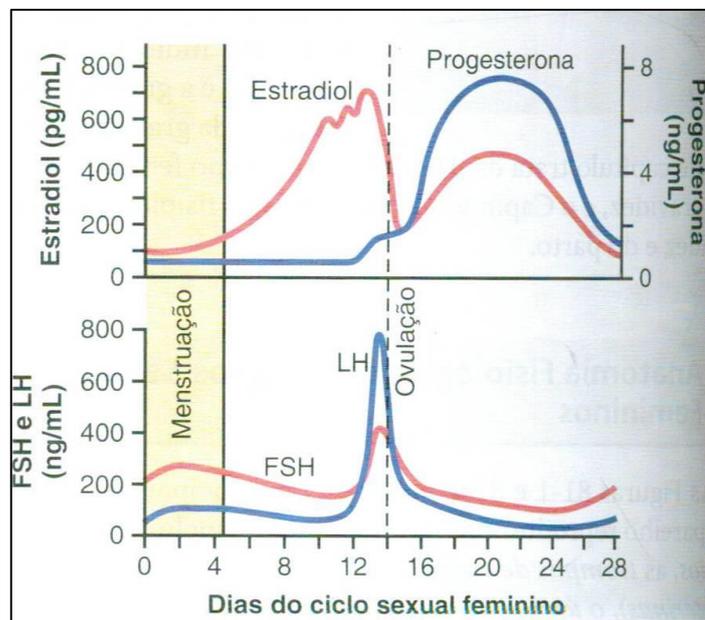
O sistema hormonal feminino é controlado por três hormônios, são eles: o hormônio liberador de gonadotrópicos (GnRH); os hormônios da hipófise anterior: mais conhecidos como hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), ambos FSH e LH são liberados mediante a resposta ao hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH) (Gráfico 1), e o último os hormônios mais conhecidos no sistema hormonal feminino, os hormônios ovarianos que são compostos pelo estrógeno e a progesterona, secretados pelos ovários em resposta da liberação de FSH e LH (GUYTON; HALL, 1998).

Os hormônios citados acima não são liberados em uma única vez, tão pouco em quantidades fixas e constantes, mas sim em quantidades diferentes e

especificamente em alguma parte necessária no ciclo sexual feminino (GUYTON; HALL, 1998).

“O período reprodutivo feminino normal caracteriza-se por alterações rítmicas mensais na secreção dos hormônios femininos e por alterações nos próprios órgãos sexuais. Esse padrão rítmico é denominado ciclo sexual feminino ou ciclo menstrual” (GUYTON; HALL, 1998, p. 587).

Gráfico 1 – Concentrações plasmáticas aproximadas de gonadotropinas e hormônios ovarianos durante o ciclo sexual feminino normal. FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante



Fonte: GUYTON; HALL (2011)

Em média o ciclo sexual feminino tem a duração de 28 dias, embora ele possa ser mais curto, com apenas 20 dias ou mais longo com 45 dias, essa característica não significa uma situação anormal no organismo da mulher, embora ciclos irregulares e com duração anormal estejam frequentemente associados a baixa taxa de fertilidade (GUYTON; HALL, 1998).

Os hormônios da hipófise anterior são de extrema importância, pois são eles que fazem as alterações ovarianas durante o ciclo sexual. Os ovários que não sofrem o estímulo pelos hormônios gonadotrópicos da hipófise anterior permanecem inativos, isso explica o que acontece em toda infância, onde essa fase não é secretada basicamente nenhum hormônio gonadotrófico, pois o centro hipotálamo está

bloqueando até a puberdade. A partir dos oito anos de idade, a hipófise começa secretar GnRH progressivamente, fazendo com que inicie os ciclos sexuais mensais entre os 11 e 15 anos, esse período é chamado de puberdade, onde a hipófise anterior secreta o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), caracterizados por serem pequenas glicoproteínas. O primeiro ciclo menstrual é denominado menarca (GUYTON; HALL, 1998).

Esses hormônios em cada ciclo sexual feminino ocorrem o aumento e a diminuição deles no organismo da mulher, essas elevações cíclicas, causam alterações ovarianas (GUYTON; HALL, 1998).

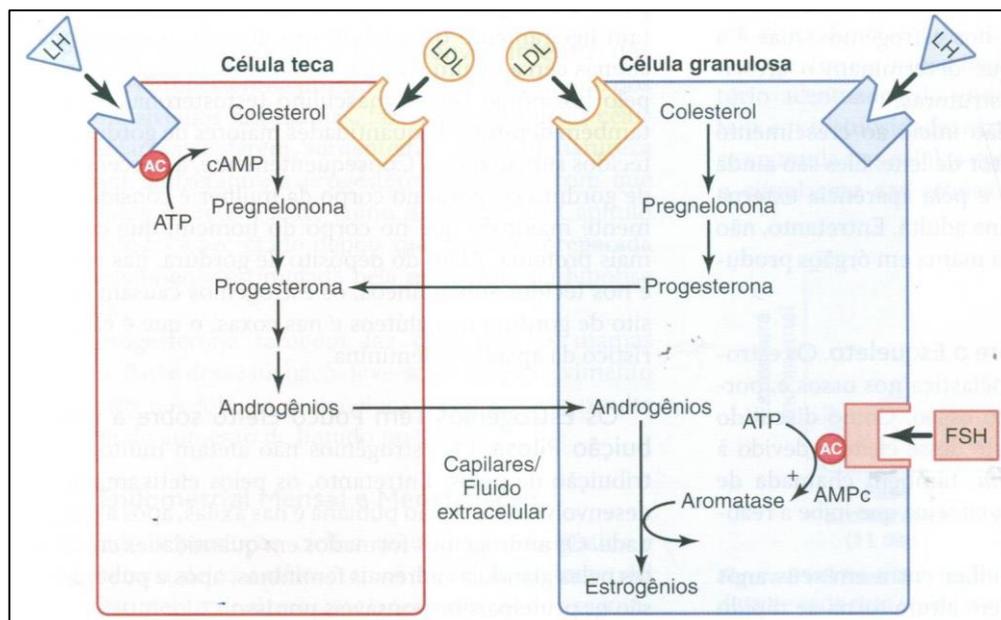
Para compreender todo o controle hormonal, é preciso descrever as ações do FSH e LH sobre o sistema hormonal da mulher, essenciais para a função dos ovários.

O hormônio folículo- estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), agem sobre os ovários, estimulando o crescimento e a proliferação das células, sendo eles responsáveis pelo o aumento das taxas de secreção de hormônios (CONSOLARO; ENGLER, 2012).

O FSH e o LH ligam-se aos receptores de membrana das células ovárias, estimulando o aumento da atividade de adenilatociclase, que, por sua vez, estimula a síntese do cAMP a partir da ATP. O cAMP ativa uma proteinoquinase, ocasionando a formação da colesterol esterase e de outras enzimas envolvidas na biossíntese dos hormônios esteróides. A colesterol esterase provoca o acúmulo de colesterol livre, que é transformado por enzimas em hormônios esteróides no retículo endoplasmático liso das células ovárias. Esses hormônios interagem com células do endométrio, músculo liso do útero, epitélio escamoso da cérvix e, principalmente, vagina (CONSOLARO; ENGLER, 2012, p. 17).

Sob controle de hormônio luteinizante (LH) (Figura 3), as células da teca produzem andrógeno que difunde para as células da granulosa. O hormônio folículo estimulante (FSH) em folículos maduros, age nas células da granulosa com a finalidade de estimular a atividade da aromatase, convertendo androgênio em estrogênio. AC, adenilatociclase; ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; LDL, lipoproteínas de baixa densidade.

Figura 3 – Interação de células da teca folicular e da granulosa para produção de estrogênio.



Fonte: GUYTON; HALL (2011)

2.2.1 Crescimento dos folículos ovarianos

Quando uma criança do sexo feminino nasce, cada ovócito é circundado por camada única de células da granulosa, chamada folículo primordial (Figura 4) (GUYTON; HALL, 1998).

Acredita-se que as células da camada granulosa possuem a função de nutrição para o ovócito em toda infância, além de secretarem um inibidor da maturação do ovócito que mantém o ovócito parado em sua fase primordial (GUYTON; HALL, 2011).

Na infância esses folículos primordiais não crescem, porém na puberdade, onde ocorre à liberação dos hormônios FSH e LH em grandes quantidades, os folículos começam a crescer. Essa seria a característica da primeira etapa do crescimento folicular, chamada de folículos primários, onde ocorre o aumento do próprio folículo e o surgimento de varias células tecais ao redor das células granulosas (GUYTON; HALL, 1998).

“As células tecais se originam do estroma ovariano e logo assume características epitelióides similares as das células da granulosa. É a combinação destas últimas e de células tecais que secreta os hormônios estrogênio e progesterona” (GUYTON, HALL, 1998, p.588).

No segundo estágio do crescimento folicular ocorre com mais rapidez comparado com o primeiro estágio, já que tem a duração de 70 a 85 dias e só esta presente durante o ciclo menstrual da mulher, já o primeiro estágio tem a menor duração, aproximadamente com 13 anos, idade aproximada do surgimento da ovulação; a mais longa duração é de 50 anos, caracterizada pelo surgimento da menopausa (COSTANZO, 1999).

Durante os primeiros dias após o ciclo menstrual, os hormônios secretados pela hipófise anterior FSH e de LH, aumentam moderadamente e o aumento do FSH é um pouco maior que LH, isso procede por alguns dias. Esses hormônios, em especial o FSH, causam o crescimento acelerado de 6 a 12 folículos primários por mês (CONSOLARO; ENGLER, 2012).

O antro se acumula na área central do folículo, ele se caracteriza por ser um líquido que possui proteínas, hormônios esteróides, mucopolissacarídeos e FSH. Os hormônios. Os hormônios esteróides chegam ao antro por secreção das células granulosas, conseqüentemente as células granulosas e das tecas continuam a crescer. Por fim, o folículo passa a ser chamado de folículo de Graaf (COSTANZO, 1999), “também denominados folículos maduros, podem ter um tamanho igual ao do ovário inteiro; são estes folículos que ovulam” (GUYTON; HALL, 2003, p. 384).

Esse folículo cujo diâmetro pode chegar a 2,5 cm na época da ovulação pode ser observado uma saliência transparente na superfície do ovário. A continuação da formação do líquido do folículo leva o acúmulo oóforo, constituído pelo ovócito primário e as células foliculares associadas a ele, a se separar da sua base passando a flutuar livremente no líquido folicular (GUYTON; HALL, 2003).

O terceiro estágio folicular se caracteriza por ser o final do desenvolvimento do folículo é o mais rápido, ocorrendo de cinco a sete dias após a menstruação. O folículo dominante, cujo nome é folículo de Graaf, adquire dominância sobre todos os outros e essa coorte regride. Durante 48 horas, o folículo de Graaf cresce, e cinco a onze folículos em desenvolvimento involuem (processo denominado atresia) (GUYTON; HALL, 2011).

Não se sabe a causa da atresia, mas a hipótese mais aceita seria que as grandes quantidades de estrogênio no folículo de Graaf, agem no hipotálamo, deprimindo a secreção mais intensa de FSH pela hipófise anterior, bloqueando, dessa forma, o crescimento posterior dos folículos menos bem desenvolvidos. Portanto, o folículo maior continua a crescer por causa de seus efeitos de *feedback* positivo intrínsecos, enquanto todos os

outros folículos param de crescer e, efetivamente, envolvem (GUYTON;HALL, 2011, p. 1044).

Segundo Guyton (2011), esse processo de atresia é importante, pois normalmente permitem que apenas um folículo se desenvolva o bastante todos os meses para ovular, que por final, evita que mais de uma criança se desenvolva em uma gestação.

De modo que, no 15º dia do ciclo menstrual de 28 dias, ocorre a ovulação. Esse processo basicamente é o folículo de Graaf se rompendo e liberando seu ovócito na cavidade abdominal da mulher (COSTANZO, 1999).

A ovulação na mulher que tem ciclo sexual de 28 dias se dá 14 dias depois do início da menstruação. Imediatamente antes da ovulação, a saliente parede externa do folículo aumenta rapidamente de volume e uma pequena área no centro da cápsula, denominada estigma projeta-se para fora, como um bico. Em 30 minutos, ou mais o líquido começa a vaziar do folículo através do estigma, e cerca de dois minutos depois do estigma se rompe inteiramente, permitindo que líquido viscoso, que ocupava a porção central do folículo, seja lançado para fora. O líquido viscoso carrega consigo o óvulo cercado por massa de milhares de pequenas células granulosas, denominada Coroa Radiada

[...]

O pico de LH é necessário para ovulação, pois em um ambiente de crescimento rápido do folículo, menor secreção de estrogênio após a fase prolongada de sua secreção excessiva e início da secreção de progesterona que ocorre a ovulação. Sem o pico ovulatório inicial do LH, a ovulação não ocorreria (GUYTON; HALL, 2011, p. 1044).

Portanto, o hormônio luteinizante é de extrema importância para o crescimento final do folículo e para a ovulação. Sem a presença desse hormônio, mesmo havendo grande quantidade de FSH, o folículo não alcançará sua etapa de ovulação, uma etapa extremamente importante.

Aproximadamente, a dois dias da ovulação, a secreção de LH aumenta atingindo seu extremo cerca de 16 horas antes da ovulação. Concomitantemente, o FSH aumenta cerca de duas vezes, com isso esses dois hormônios ficam agindo em sinergismo, provocando um aumento rápido do volume folicular, o que resulta na ovulação (GUYTON; HALL, 1998).

Na fase lútea do ciclo ovariano, ou corpo lúteo, os elementos residuais do folículo primário roto formam o corpo amarelo, ele é formado por células de granulosa, contendo, também células tecais, capilares e fibroblastos, secretando hormônios esteróides, que são de extrema importante para a implantação do zigoto, caso tenha ocorrido uma fertilização. Caso não tenha ocorrido à fertilização, o corpo lúteo

regredir, durante 14 dias seguintes e é substituído por um corpo *albicans* que, durante semanas subsequentes, é substituído por tecido conjuntivo e absorvido ao longo dos meses. (COSTANZO, 1999).

O estrogênio e a progesterona em menor quantidade, liberado pelo corpo lúteo durante a fase luteínica, do ciclo ovariano, têm potentes efeitos de *feedback* na hipófise anterior, fazendo com que reduza a intensidade secretora de FSH e LH. Além disso, essas células luteínicas, secretam uma quantidade pequena de inibina, esse hormônio inibe LH e FSH, especialmente FSH. Por fim, a concentração sanguínea com níveis de LH e FSH são reduzidas, a perda desses hormônios, fazendo com que o corpo lúteo se degenere, processo denominado involução do corpo lúteo (GUYTON; HALL, 2011).

“A involução final normalmente se dá ao final de quase 12 dias exatos da vida do corpo lúteo, em torno do 26º dia do ciclo sexual feminino normal, dois dias antes de começar a menstruação” (GUYTON; HALL, 2011, p. 1045).

Nesse período, ocorre a parada súbita de secreção do hormônio estrogênio, progesterona e inibina, devido o corpo lúteo remover a inibição por *feedback* anterior, permitindo que comece a liberar novamente quantidades maiores de FSH e LH. Esses hormônios darão início ao crescimento de novos folículos, começando assim outro ciclo ovariano (GUYTON; HALL, 2011).

Lembrando que o eixo hipotálamo-hipofisário é controlado tanto por *feedback* negativo, como por *feedback* positivo, dependendo da fase do ciclo menstrual (COSTANZO, 1999).

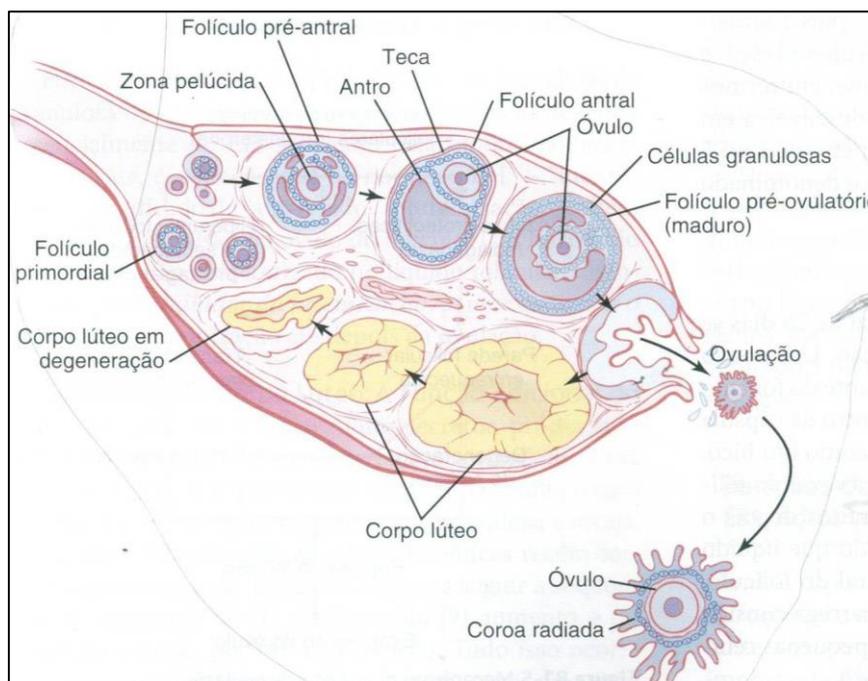
“Na fase folicular, o FSH e o LH estimulam a síntese e a secreção de estradiol, pelas células foliculares. Uma das ações do estradiol é um *feedback* negativo sobre as células da hipófise anterior, para inibir a secreção adicional de FSH e de LH” (COSTANZO, 1999, p. 372).

No meio do ciclo, o padrão se altera. Os níveis de estradiol aumentam, devido a proliferação das células foliculares e pela estimulação da síntese de estradiol, que ocorreu na fase folicular. Quando ocorrer um pico de estradiol de pelo menos 200 (pg/ml) de plasma, o estradiol passa a exercer efeito de *feedback* positivo sobre a hipófise anterior, promovendo então a secreção de FSH e LH. Esse pico hormonal é

chamado de surto ovulatório de FSH e de LH, então desencadeia a ovulação do ovócito maduro (COSTANZO, 1999).

“Já na fase lútea, a principal secreção hormonal pelos ovários é a progesterona. Uma das ações da progesterona é um *feedback* positivo sobre a hipófise anterior, para inibir a secreção de FSH e LH” (COSTANZO, 1999, p. 372).

Figura 4– Etapas do crescimento folicular no ovário, sendo também mostrada a formação do corpo lúteo.



Fonte: GUYTON; HALL (2011)

2.2.2 Ações do Estrogênio e da Progesterona

“Os dois tipos de hormônios sexuais ovarianos são estrogênios e as progestinas. Sem dúvidas, o mais importante dos estrogênios é o hormônio estradiol e a mais importante das progestinas é a progesterona” (GUYTON; HALL, 2011, p. 1045).

A função do estrogênio é promover a proliferação e o crescimento de células específicas no corpo, responsáveis pelo desenvolvimento da maioria das características secundárias da mulher. Já as progestinas, têm a função de preparar o útero para a gravidez e as mamas para lactação (GUYTON; HALL, 2011).

Além dessas funções descritas acima, o estrogênio possui outras funções, como: deposição de gordura subcutânea (isto é, a distribuição feminina de gordura). Já a

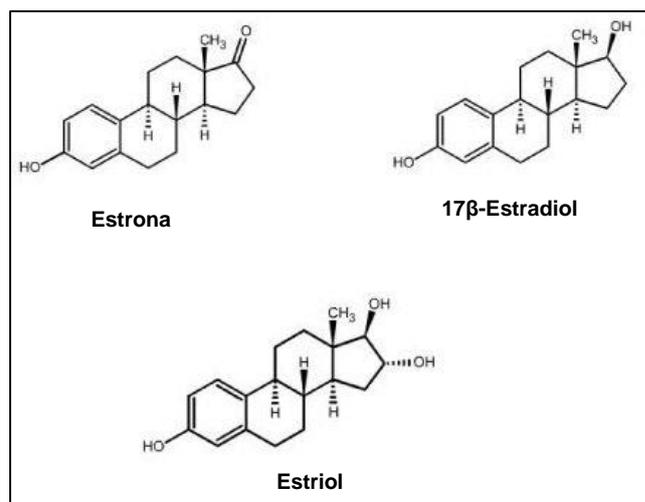
progesterona possui pequeno efeito termogênico, durante a fase do ciclo lúteo (COSTANZO, 1999).

Os estrógenos na puberdade são liberados 20 vezes mais que na infância, nessa ocasião, os órgãos sexuais femininos transformam, tendo uma transição da infância para o adulto. A vagina, as trompas, o útero mudam de tamanho, a genitália externa também mudam de tamanho, devido à deposição de lipídios no monte pubiano e nos grandes lábios e pequenos lábios. Contudo, a ação mais importante do estrógeno são as alterações que ocorrem no endométrio com a presença desses hormônios, pois causam proliferação acentuada do endométrio e desenvolvimento de glândulas endometriais que mais tarde serão utilizadas para nutrição do óvulo em fase de implantação (GUYTON; HALL, 1998).

Apenas três tipos de estrogênio são liberados em quantidades significativas no plasma feminino, são eles: β -estradiol, estrona e estriol (Figura 5). O principal hormônio secretado pelos ovários é o β - estradiol, ele possui 12 vezes mais potência estrogênica do que a estrona e 80 vezes mais do que o estriol (GUYTON; HALL, 2011).

Por essa razão, notamos que o β - estradiol tem uma grande importância no organismo da mulher, já que esse hormônio é considerado o estrogênio principal, muito embora a estrona e o estriol tenham sua importância fundamental.

Figura 5– Fórmulas químicas dos principais hormônios estrogênicos

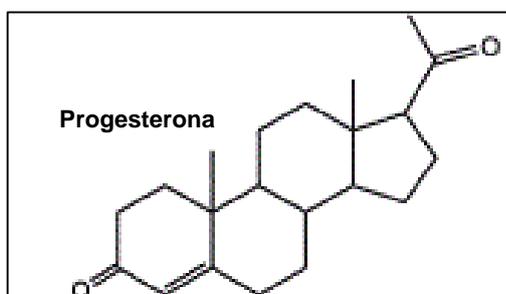


Fonte: REIS FILHO; WAGNER; ARAÚJO (2006)

Já a progesterona é extremamente importante (Figura 6), esse hormônio é secretado em quantidades significativas durante a segunda metade de cada ciclo

ovariano, pelo corpo lúteo, em mulheres grávidas, até o quarto mês de gestação a progesterona também é secretada em grande quantidade pela placenta (GUYTON; HALL, 2011).

Figura 6 – Fórmula química do hormônio progesterona



Fonte: GHISELLI; JARDIM (2007)

Pelas fórmulas químicas dos estrógenos e da progesterona, pode-se notar que todas essas substâncias são esteróides. Elas são sintetizadas nos ovários, principalmente a partir do colesterol derivado do sangue, mas também, em pequeno grau, da acetilcoenzima A, podendo múltiplas moléculas desta combinar-se para formar o núcleo esteróide apropriado (GUYTON; HALL, 1998, p. 1998).

Sem dúvidas a função mais importante da progesterona é promover alterações no endométrio uterino, preparando o útero para implantação do óvulo fecundado, além disso, a progesterona diminui a frequência e a intensidade das contrações uterinas, evitando a expulsão do óvulo fertilizado (GUYTON; HALL, 2011).

2.3 CICLO ENDOMETRIAL

“O endométrio é o revestimento mucoso do útero e é constituído por duas camadas, a funcional, superficial, e a basal, localizada mais profundamente” (GARTNER; HATT, 2003, p. 390).

Na visão histológica o endométrio é constituído por Epitélio de Revestimento Simples Colunare pela lâmina própria. As mudanças morfológicas e fisiológicas que ocorrem no endométrio durante o ciclo menstrual são controladas por vários hormônios (GARTNER; HATT, 2003).

Com a produção cíclica dos ovários de estrógenos e progesterona acontece o ciclo endometrial nos ovários da mulher, onde acontece primeiramente a proliferação do endométrio uterino; seguindo logo após com a produção de alterações secretoras no

endométrio e por fim, a descamação do endométrio, chamada de menstruação (GUYTON; HALL, 1998).

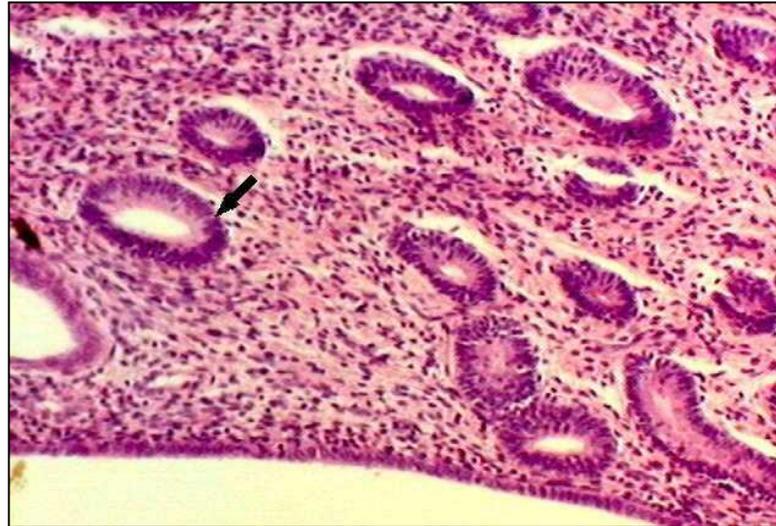
A fase proliferativa (folicular) tem duração de 4 a 14 dias (Figura 7), se caracteriza pela reepitelização do revestimento do endométrio, renovação da camada funcional, reconstrução das glândulas, do tecido conjuntivo e das artérias espiraladas da lamina própria. Essa fase ocorre ao mesmo tempo em que ocorre o desenvolvimento dos folículos ovarianos, começa quando cessa o fluxo menstrual, em torno do dia 4, e continua até o dia 14 (GARTNER; HATT, 2003).

Essa fase é denominada pelo estrógeno, mais conhecido pelo 17 β - estradiol, cuja secreção desse hormônio aumenta nessa fase, isso causa efeitos significativos sobre o revestimento endometrial do útero, preparando-o para possibilidade de um óvulo fertilizado. O estradiol estimula o crescimento do endométrio, o crescimento de glândulas e do estroma e o alongamento das artérias espirais, que vascularizam o endométrio. O estradiol faz também com que o muco cervical tenha a característica de ser pitoso, aquoso e elástico, em uma lâmina de vidro o muco cervical na fase folicular tem um formato de uma samambaia, essa característica tem significado fisiológico: formam-se canais nesse muco aquoso, criando orifícios na cérvix, por onde os espermatozoides podem ser propulidos (COSTANZO, 1999).

Assim, antes de acontecer à ovulação, a espessura do endométrio aumenta devido o número crescente de células estromais, crescimento progressivo das glândulas endometriais e novos vasos sanguíneos no endométrio, sendo esses efeitos promovidos pelos estrógenos. À época da ovulação, o endométrio tem aproximadamente 2 a 3 mm de espessura (GUYTON; HALL, 1998).

O citoplasma das células do estroma aumenta, os depósitos de lipídios e glicogênio nessas células aumentam adicionalmente, em proporção a atividade secretora em andamento. Com isso a espessura do endométrio aumenta significativamente, de modo que, ao final do ciclo mensal, ele terá uma espessura de 5 a 6 mm (GUYTON; HALL, 1998).

Figura 7– Endométrio na fase proliferativa



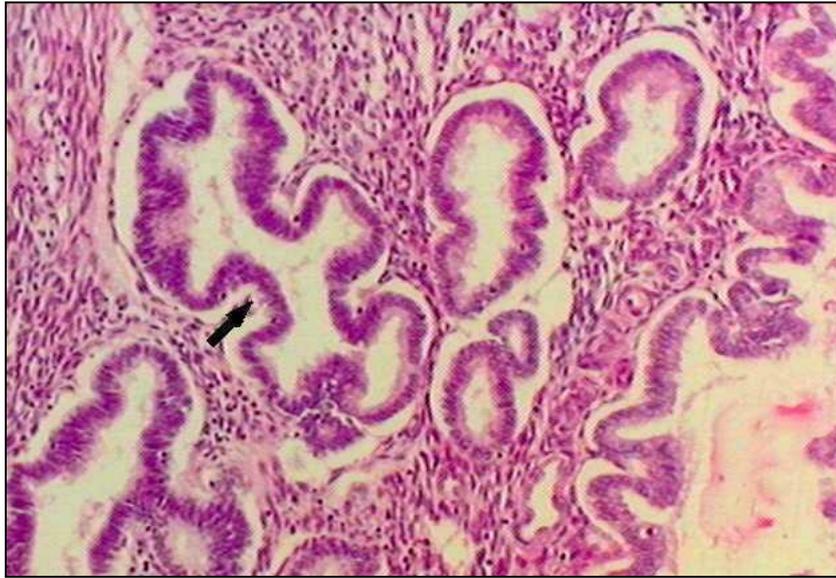
Fonte: RANGEL (2004)

As setas indicam as glândulas revestidas de células colunares, muitas delas em processo de divisão mitótica. O estroma, composto de pequenas células fusiformes, possuindo um arranjo frouxo.

Já a fase lútea ou fase secretora do ciclo menstrual é o período de 14 dias que se segue (Figura 8), imediatamente, a ovulação. Caracteriza-se pela progesterona, a proliferação do endométrio fica lentificada e sua espessura diminui. As glândulas uterinas ficam mais tortuosas, acumulam glicogênio pelas glândulas endometriais, que se tornam altamente contorcidas e ramificadas, o estroma do endométrio fica edemaciado, as artérias espirais se alongam mais e tornam-se muito tortuosas. A secreção de progesterona diminui a quantidade de muco cervical, que se torna espesso e não elástico, não se tornando no padrão de folha de samambaia como dito antes (COSTANZO, 1999).

O endométrio nessa fase tem cerca de 5 mm de espessura, se completando ao se aproximar do dia 28, prenunciando a fase menstrual de um novo ciclo menstrual (GARTNER; HATT, 2003).

Figura 8– Endométrio em início de fase secretora.



Fonte: RANGEL (2004)

As setas demonstram as células na fase secretora, sendo bem maiores que na fase proliferativa e encontram-se revestidas de células colunares que possuem vacúolos subnucleares ricos em glicogênio (CONSOLARO; ENGLER, 2012).

Por fim, a terceira fase do ciclo endometrial é a fase menstrual, onde o ovócito não é fecundado. Nesse momento, o corpo lúteo não evolui, e a secreção dos hormônios ováricos diminui, dando início à menstruação (CONSOLARO; ENGLER, 2012).

A fase menstrual se caracteriza pela descamação da camada funcional do endométrio, tem duração de um a quatro dias. A menstruação começa no dia do início do sangramento do útero, devido não ter ocorrido à fertilização. Nesse caso, o corpo lúteo torna-se não funcional cerca de 14 dias após a ovulação, reduzindo, portanto, os níveis de progesterona e de estrógeno

Alguns dias antes do início do sangramento, a camada funcional do endométrio torna-se privada de sangue porque as artérias espiraladas apresentam constrictões intermitentes. Depois de mais ou menos dois dias, as artérias espiraladas ficam constringidas de modo permanente, reduzindo o oxigênio da camada funcional. Isto leva à interrupção do funcionamento das glândulas, invasão por leucócitos, isquemia e eventual necrose da camada funcional. Pouco depois, as artérias espiraladas se dilatam novamente, entretanto, como estas artérias espiraladas ficaram enfraquecidas pelos eventos anteriores, elas se rompem (GARTNER; HATT, 2003, p. 392-393).

A regressão do corpo amarelo e queda de estradiol e de progesterona fazem com que o revestimento endometrial, junto com uma enorme quantidade de leucócitos, relacionado com um evento protetor, e a liberação em conjunto com material necrótico e sangue, aconteça à descamação do endométrio, chamada de sangramento menstrual. Durante esse período, os folículos primordiais, estão sendo

recrutados para o ciclo seguinte e começando a se desenvolver (COSTANZO, 1999; CONSOLARO; ENGLER, 2012).

A menstruação nada mais é o sangue sendo liberado removendo pedaços da camada funcional, apesar de toda camada do endométrio descamar, ela não fica imediatamente solta da parede, esse processo continua durante três a quatro dias. Durante a menstruação normal, a perda aproximadamente de sangue é de 35 ml, apesar de que em algumas mulheres a quantidade pode ser maior (GARTNER; HATT, 2003).

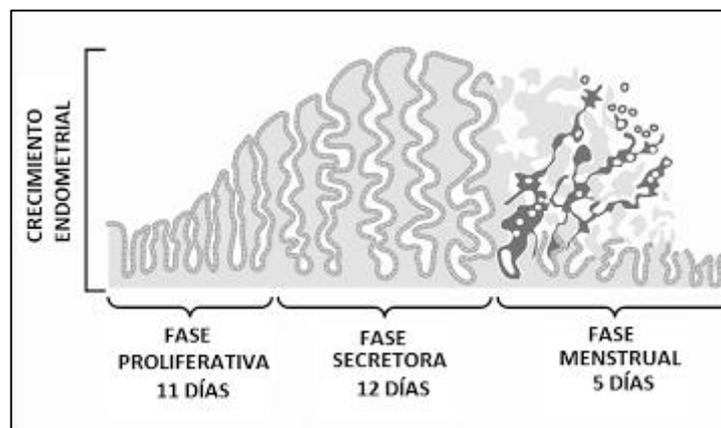
Durante a menstruação normal são perdidos aproximadamente 40 ml de sangue e outros 35 ml de líquido seroso. Em condições normais, esse líquido menstrual não se coagula porque, juntamente com o material endometrial necrosado, é liberada uma fibrinolissina (GUYTON; HALL, 1998, p.592).

Fibrinolissina é uma enzima que age de forma seletiva, promovendo o desbridamento enzimático de forma suave, sobre os tecidos desvitalizados (MANDELBAUM; SANTIS, 2003).

Logo, quatro a sete dias após a menstruação, o sangramento cessa, porque o endométrio já se reepitelizou(CONSOLARO; ENGLER, 2012).

O objetivo global de todas as alterações endometriais é a formação de um endométrio altamente secretor, contendo grande reserva de nutrientes, capaz de proporcionar condições apropriadas à implantação de um óvulo fertilizado durante a última metade do ciclo mensal (GUYTON; HALL, 1998, p. 592).

Figura 9 – Fases do crescimento endometrial e da menstruação durante cada ciclo sexual mensal feminino



Fonte: GUYTON; HALL (2011).

2.5 ANTIBIÓTICOS

Os agentes antimicrobianos sem dúvida são um dos mais notáveis avanços na medicina moderna, muitas doenças classificadas antigamente como incuráveis ou até mesmo letais, são hoje em dia passíveis de tratamento com apenas antibióticos (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

A descoberta da antibiose por Pasteur em 1877, quando demonstrou a redução do crescimento dos bacilos de antraz na urina por bactérias transportadas pelo ar, deu origem a grandes descobertas de antibióticos. Logo após veio Alexander Fleming, em 1929, que observou uma substância elaborada pelo fungo *Penicillium*, capaz de destruir bactérias do gênero *Staphylococcus* na placa de cultura. Essa substância foi chamada de penicilina.

[...]

Em seguida, em 1940, Waksman e cols realizaram pesquisas com actinomicetos como matéria prima de antibióticos e descobriram a estreptomocina. Esse grupo de actinomicetos, caracterizados por serem micróbios do solo, demonstrou uma grande descoberta para criação de novos antibióticos, seguindo as descobertas de tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, entre outros (PENILDON, 2013, p. 933).

Fleming, Chain, Florey e Waksman foram alguns dos cientistas que contribuíram com a criação de antibióticos extremamente indispensáveis para o uso clínico na medicina moderna. Suas descobertas foram de grande importância, sendo agraciados pelo prêmio Nobel, prêmio em reconhecimento de avanço científico (PENILDON, 2013).

“Define-se antibiótico como a substância química produzida por microrganismos, com capacidade de inibir a reprodução ou de destruir outros microrganismos” (PENILDON, 2013, p. 933).

Os antibióticos são comumente usados no tratamento de infecções bacterianas. Para a utilização correta do medicamento no tratamento é necessário que o médico procure, primeiramente, estabelecer um diagnóstico microbiológico correto com base nas características patológicas do paciente e com dados laboratoriais, desta forma, passando o diagnóstico e o antibiótico correto para o tratamento do paciente (PENILDON, 2013).

É preciso ter em mente determinados princípios quando se escolhe um antibiótico para tratar uma infecção bacteriana. É importante estabelecer a sensibilidade do microrganismo a agentes antibacterianos, se possível. Além disso, devem-se considerar certos fatores do hospedeiro, como exposição prévia a antibióticos, idade, função hepática e renal, local da

infecção, administração concomitante a outras drogas passíveis de interagir com o antibiótico e gravidez ou comprometimento do sistema imune (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 576).

Na microbiologia os microrganismos são classificados como gram-positivos ou gram-negativos. O que se difere é que a parede celular do Gram-positivo é relativamente simples, de 15-50 nm de espessura, contendo peptidoglicano, polímeros ácidos, proteínas e polissacarídeos. Já parede celular dos microrganismos Gram-negativos é complexa (RANG; DALE; RITTER, 2001).

A parede celular dos microrganismos gram-negativos é muito mais complexa. A partir da membrana plasmática, de dentro para fora, consiste nos seguintes componentes:

- Um espaço periplásmico, que contém enzimas e outros componentes.
- Uma camada de peptidoglicano de 2nm de espessura, que constitui 5% da massa da parede celular, frequentemente ligada a moléculas de lipoproteínas que se projetam para fora.
- Uma membrana externa, que consiste numa dupla camada de lípidios, semelhante, em alguns aspectos, à membrana plasmática. Contém moléculas de proteína e, em sua face interna, possui lipoproteínas ligadas ao peptidoglicano. Os polissacarídeos complexos constituem importantes componentes da superfície externa. Esses polissacarídeos diferem nas diferentes cepas de bactérias e representam os principais determinantes da antigenicidade do microrganismo. Constituem as “endotoxinas” que, *in vivo*, desencadeiam vários aspectos da reação inflamatória, ativando o complemento, causando febre, etc. Além disso, existem proteínas na membrana externa que formam canais transmembrana repletos de água, denominados “porinas”, através dos quais os antibióticos hidrofílicos podem deslocar-se livremente (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 576-577).

Pela complexidade dos microrganismos Gram-negativos, explica a dificuldade de penetrar essa camada complexa externa, provavelmente, essa seria a razão pela qual alguns antibióticos são menos ativos contra bactérias Gram-negativas do que bactérias de estrutura simples (Gram-positivas) (RANG; DALE; RITTER, 2001).

A escolha de um antibiótico correto e das doses para o tratamento varia muito da natureza e o local onde ocorre a infecção. Sendo assim, o local da infecção sendo um ponto determinante da escolha de um antibiótico correto e a dose que se deve usar, para obter a cura da infecção (PENILDON, 2013).

O grande problema hoje em dia do uso indiscriminado dos antibióticos é o emprego desse medicamento sem uma avaliação detalhada da situação clínica do paciente, o diagnóstico laboratorial demorado e até mesmo um diagnóstico errado, apenas porque o paciente manifestou um estado febril já deduz uma infecção, sem dúvidas febre não é sinônimo de infecção, tão pouco um caso de infecção bacteriana (PENILDON, 2013).

Com o uso disseminado de antibióticos ao invés de combater as bactérias, elas se tornaram mais resistentes e, desta forma, o medicamento torna-se ineficaz contra elas. Segundo Rang, Dale, Ritter e Moore, a resistência bacteriana aos antibióticos é um fenômeno evolutivo (apud PENILDON, 2013, p. 939).

Com esse fenômeno evolutivo, a indústria farmacêutica vem enfrentando cada vez mais a resistência de bactérias a antibióticos devido o uso disseminado desses fármacos. O grande problema é que a produção desses medicamentos não acompanha a emergência de cepas resistentes. Ou seja, ocorrendo uma mutação seletiva, causando assim um ciclo vicioso, onde o aumento de resistência microbiológica através de um uso corrente desse medicamento, requer cada vez mais novos antibióticos eficientes (PENILDON, 2013).

A resistência bacteriana é uma preocupação mundial, segundo Hart (1998) apud Wannmacher (2004, p. 2) “as bactérias não reconhecem fronteiras internacionais, de modo que a resistência bacteriana assume dimensão intercontinental.”

Além do problema de cepas resistentes, a saúde pública vem enfrentando outro dilema, o grande número de pacientes hospitalizados, o aumento de internações e ocupação de leitos devido o uso disseminado de antibióticos, demorando assim o tempo de recuperação do paciente, acarretando maior gasto do governo e poucos leitos para disponibilizar a população (NICOLINI, 2008).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), apud ANVISA (2006, p. 192) “nos hospitais gastam de 15% a 20% de seus orçamentos para lidar com as complicações causadas pelo mau uso de medicamentos.”

Segundo Bricks (2003), o uso abusivo de antibióticos se deve a vários fatores, dentre eles, a dificuldade de diferenciar clinicamente as infecções virais das bacterianas, a falsa crença da utilização de antibióticos com a função de evitar a ocorrência de complicações, pressão de familiares para o uso de antibióticos, a falta de controle na venda desses fármacos, a falta de informação da interação desses antibióticos com reações adversas, incluindo o aumento de cepas resistentes.

De acordo com o Ministério da Saúde citado por Castro e outros (2002), o uso de antimicrobianos em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS) mostra as cefalosporinas como o grupo de antimicrobianos mais prescritos (31,1%), seguido por penicilinas (25,4%), aminoglicosídeos (18,5%), cloranfenicol (6,9%),

sulfonamidas (4,8%), metronidazol (3,0%), quinolonas (2,6%) e glicopeptídeos (2,0%).

Com a grande escala do uso inadequado de antibióticos, os microrganismos vêm criando uma capacidade de se adaptar a pressões ambientais de diversas maneiras efetivas, e a sua resposta a pressão do uso descontrolado de antibióticos não é uma exceção (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Se de um lado este fenômeno de cepas resistentes contribui para o aumento dos gastos de recursos públicos com saúde, por outro lado traz prejuízos à população, pois os antibióticos que lideram os hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS), são grandes medicamentos que associados com fármacos ou substâncias, fazem com que perca sua eficácia, como defende alguns autores (DARDOLINI, 2012).

Ou seja, diante do contínuo desenvolvimento de resistência, serão necessárias pesquisas no ramo científico para manter a eficiência dos antibióticos (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

2.5.1 Fármacos relacionados à interação com contraceptivos orais

A partir da grande descoberta de Alexander Fleming em 1928 com a penicilina, reações de inibição entre colônias em meio sólido são comuns na área de microbiologia, esse mecanismo de inibição é chamado de antibiose. A partir dessa linha de pensamento, surgiu o termo antibiótico, que se caracteriza por ser uma substância produzida por microrganismos que, em pequenas quantidades, podem inibir o crescimento de outros microrganismos (TORTORA, 2005).

Mais da metade dos nossos antibióticos são produzidos por espécies de *Streptomyces*, bactérias filamentosas que comumente habitam o solo. Poucos antibióticos são produzidos por bactérias do gênero *Bacillus*, e outros são produzidos por fungos, a maioria do gênero *Penicillium* e *Cephalosporium* (TORTORA, 2005, p.560)

Bactericidas são drogas antimicrobianas que matam o micróbio diretamente, o que se diferencia em bacteriostáticas, que impede o crescimento do micróbio, nesse caso a própria defesa do hospedeiro, como fagocitose e a produção de anticorpos destroem o microrganismo (TORTORA, 2005).

Algumas drogas possuem a característica de aspecto de atividade microbiana, ou o número de tipos de microbianos diferentes que eles afetam. A penicilina G, por exemplo, afeta bactérias gram-positivas, mas muito poucas gram-negativas. Antibióticos que afetam um número grande

de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas são denominados antibióticos de amplo espectro (TORTORA, 2005, p. 560-561).

Como essa revisão é sobre interações entre antibióticos e anticoncepcionais orais, adotaremos basicamente os antibióticos mais descritos em estudos científicos que alegam a perda do efeito do contraceptivo oral. Eles são: penicilinas (amoxicilina, ampicilina), cefalosporinas, eritromicina, rifampicina e tetraciclina.

A fonte de vários antibióticos em uso atualmente são os micróbios, alguns deles são: Actinomicetes: *Streptomyces aureofaciens* (tetraciclina), *Streptomyces erythraeus* (eritromicina). Já os fungos: *Penicillium notatum* (penicilina) (TORTORA, 2005).

O termo penicilina abrange um grupo de mais de 50 antibióticos quimicamente relacionados, em todas as penicilinas contem uma estrutura central contendo um anel β -lactâmico chamado de núcleo, suas moléculas possuem cadeias laterais químicas ligadas ao núcleo. As penicilinas de espectro aumentado são ampicilina e amoxicilina (TORTORA, 2005; PENILDON, 2013).

A característica da atividade de algumas drogas quimioterapêuticas de espectro possui vantagens e desvantagens. Utilizando uma droga com amplo espectro pode apresentar uma vantagem no tratamento de alguma doença, por economizar um tempo valioso. Já a desvantagem, é que fazendo uso da droga de amplo espectro, a grande parte da microbiota normal do hospedeiro será destruída pela ação dessa droga de característica ampla (TORTORA, 2005).

A penicilina pode ser fabricada tanto naturalmente (elas são extraídas de culturas sob várias formas do fungo *Penicillium*), quanto em forma semi-sintética (parte desse fármaco é produzida pelo fungo e a outra parte é adicionada sinteticamente) (TORTORA, 2005).

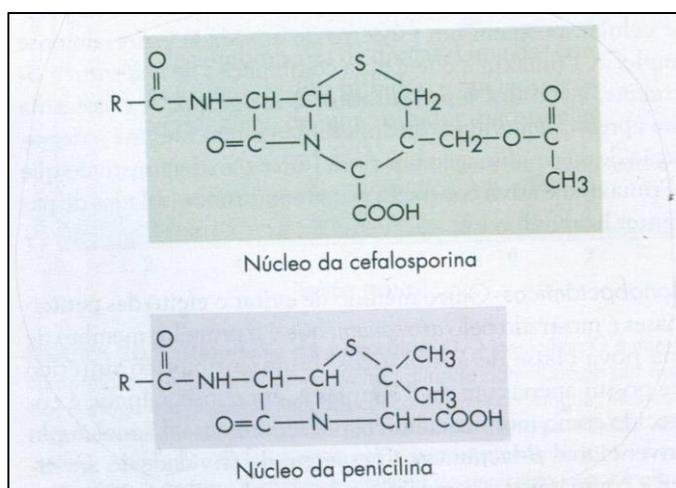
Para resolver o problema das penicilinas naturais por terem uma atividade de pequeno espectro, penicilinas de forma semi-sintética vêm sendo desenvolvidas cada vez mais, essas novas penicilinas com a característica de atingir bactérias Gram-positivas e Gram-negativas são bastante eficientes, embora sejam resistentes as penicilinases (TORTORA, 2005).

As penicilinases são enzimas produzidas por muitas bactérias, especialmente espécies de *Staphylococcus*, que rompem o anel β -lactâmico da molécula da penicilina. Devido a essas características, as penicilinases são algumas vezes denominadas de β -lactamases (TORTORA, 2005, p.568-569).

Ampicilina e a amoxicilina foram às primeiras penicilinas a possuírem espectro estendido, sua resistência bacteriana tornou-se comum, a amoxicilina possui amplo espectro; combinada com um inibidor de penicilinase (TORTORA, 2005).

A cefalosporina possui um núcleo muito semelhante ao da penicilina (Figura 10), esse grupo inibe a síntese da parede celular igualmente a penicilina. No entanto, as cefalosporinas são resistente às penicilinases e são efetivas contra um número maior de organismos Gram-negativos do que penicilinas naturais (TORTORA, 2005).

Figura 10 – Comparação entre estruturas nucleares da cefalosporina e da penicilina

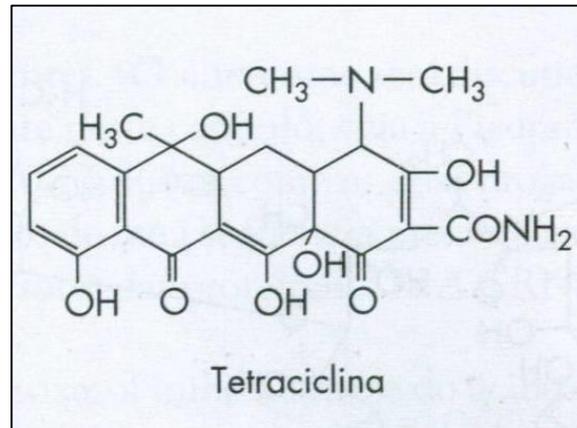


Fonte: TORTORA (2005).

O número de segunda, terceira e até a quarta geração de cefalosporinas tem proliferado nos últimos anos; existem agora mais de 70 versões. Cada geração tende a ser mais efetiva contra as gram-negativas e possui um espectro maior de atividade do que a geração anterior (TORTORA, 2005, p.570).

As tetraciclina são um grupo de antibióticos produzido por *Streptomyces spp* (Figura 11), relacionado a um amplo espectro de inibição a síntese protéica, elas são efetivas contra bactérias Gram-positivas e negativas. Esse grupo inibe a síntese proteína e é utilizada no tratamento de infecções no trato urinário, pneumonia e outras infecções. Entretanto, as tetraciclina afetam a microbiota normal do intestino devido sua característica de amplo espectro, causando distúrbios gastrointestinais. Esse grupo não é indicado para mulheres grávidas, pois podem ocorrer danos no fígado (TORTORA, 2005).

Figura 11– A estrutura do antibiótico tetraciclina. Outros tipos tetraciclina compartilham a estrutura de quatro anéis cíclicos da tetraciclina e se assemelha a ela



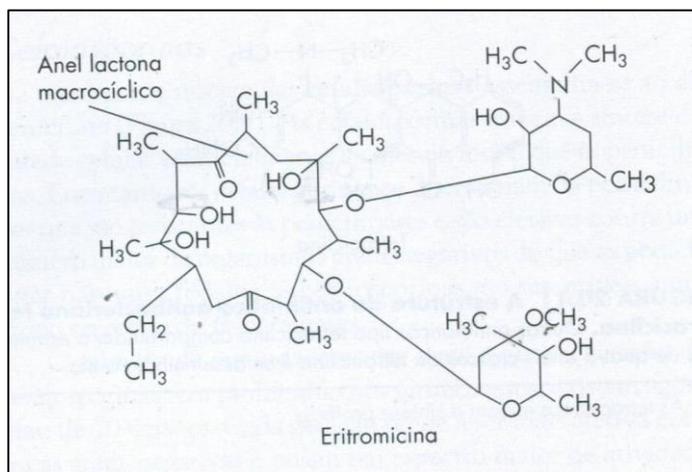
Fonte: TORTORA (2005)

Já o antibiótico que inibe a síntese de ácidos nucleicos é a família rifampina, onde a rifampicina é o mais conhecido derivado dessa família de antibióticos. Esse grupo está relacionado aos macrolídeos e inibem a síntese de mRNA. Esse antibiótico evita o surgimento de micobactérias, no tratamento da tuberculose e da lepra, uma característica interessante é que esse fármaco possui a capacidade de penetrar nos tecidos e atingir o fluido cérebro-espinhal e em abscessos, um fator importante, porque o patógeno da tuberculose geralmente se encontra dentro de tecidos ou de macrófagos, seu efeito colateral é o surgimento da mudança de cor da urina, fezes, saliva, no suor e até nas lágrimas para cor laranja – avermelhado (TORTORA, 2005).

Por último a família de antibióticos macrolídeos, se caracteriza pela presença de um anel lactonamacrocíclico em sua estrutura (Figura 12). O antibiótico mais conhecido dentro dessa família é a eritromicina, que age por meio da inibição da síntese protéica. Porém, a eritromicina não possui a capacidade de penetração na parede celular na maioria dos bacilos Gram-negativos, seu espectro de atividade se assemelha bastante ao da penicilina G e é frequentemente utilizada como uma droga alternativa á penicilina. Administrada normalmente por via oral, utilizada para tratamento de infecções por estreptococos e estafilococos em crianças (TORTORA, 2005).

“A eritromicina é a droga de escolha para o tratamento de legionelose, pneumonia por micoplasma e várias outras infecções” (TORTORA, 2005, p. 571-572).

Figura 12– A estrutura do antibiótico antibacteriano eritromicina, um representante dos macrolídeos. Todos os macrolídeos possuem o anel lactonamacrocíclico que é mostrado aqui



Fonte: TORTORA (2005).

2.6 METABOLISMO ENTERO-HEPÁTICO

Nosso corpo é diariamente exposto por xenobióticos, compostos estranhos que não são encontrados naturalmente em nosso corpo. Os fármacos, em sua maioria são xenobióticos, sua principal função é ser utilizados para fins terapêuticos. Não somente fármacos, mais outras substâncias químicas ambientais sofrem modificações por uma enorme variedade de enzimas. Essas transformações biológicas acarretadas por ação de enzimas pode tornar o composto benéfico, prejudicial ou ineficiente. Esses processos que os fármacos sofrem, por reações enzimáticas no corpo são chamados de metabolismo ou biotransformação de fármacos (GOLAN, 2014).

Para entender o metabolismo entero-hepático, temos que entender os processos básicos responsáveis translocação e distribuição das moléculas de fármacos, nesse caso os antibióticos.

Com isso, quando o médico selecionar um medicamento para o paciente, o mesmo deve determinar a dose específica que mais aproxima sua necessidade. Por isso, é de extrema importância a necessidade de conhecer os princípios da farmacocinética e farmacodinâmica, para saber a dosagem racional e o curso do tempo de ação de um fármaco (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

O processamento das moléculas de fármacos começa por difusão, penetração nas membranas, ligação a proteínas plasmáticas e assim a distribuição no tecido adiposo e em outros tecidos. Esse processamento é dividido em quatro etapas, absorção a partir do local de administração, a distribuição do fármaco no corpo, o metabolismo e por fim a excreção (RANG; DALE; RITTER, 2001).

Como os fármacos abordados nesse estudo são antibióticos e anticoncepcionais orais, vamos abordar em maneira geral a administração oral, onde ingeridos ocorre pouca absorção até que o fármaco alcance o intestino delgado (RANG; DALE; RITTER, 2001).

O resultado final da administração oral do fármaco é a eliminação dessa droga, que consiste na sua perda irreversível do corpo, isso ocorre devido o processo de metabolismo e excreção. A excreção envolve a perda do fármaco quimicamente inalterada, enquanto o metabolismo faz a conversão de uma entidade química em outra (RANG; DALE; RITTER, 2001).

“As principais vias através das quais as drogas e seus metabolitos são removidos do nosso corpo são os rins, o sistema hepatobiliar e os pulmões” (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 65).

A maioria dos fármacos é excretada do corpo em forma de urina, inalterada ou como metabólito polares, algumas secretadas na bile através do fígado, porém a maioria é reabsorvida no intestino. A rifampicina, antibiótico para tratamento de tuberculose é uma exceção, pois a excreção desse fármaco se faz por perda fecal, sendo o responsável pela eliminação de uma quantidade significativa do fármaco inalterado em indivíduos sadios e, em pacientes que possuem insuficiência renal em evolução (RANG; DALE; RITTER, 2001).

As células hepáticas têm a função de transferir diversas substâncias, incluindo drogas, do plasma para bile através de sistemas de transporte semelhantes ao do túbulo renal que também envolve a glicoproteína P (DALE; RANG; RITTER, 2001).

A glicoproteína P é um transportador de fármacos responsável pela resistência a múltiplos fármacos nas células neoplásicas, ela desempenha grandes funções, como: absorção, distribuição e eliminação de muitos fármacos (DALE; RANG; RITTER, 2001).

Segundo Dale (2001) o fígado é responsável predominantemente pelo metabolismo das drogas, sobretudo pelo sistema citocromo P450, que se encontra no retículo endoplasmático liso.

“Algumas enzimas do P450 são extra- hepática e possuem uma grande importância em diversas vias de síntese, incluindo a biossíntese de esteróides nas glândulas supra-renais e a biossíntese de prostaciclina e tromboxanos” (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 65).

Os medicamentos fármacos que são absorvidos intactos no intestino delgado e transportados logo após pelo fígado, sofrem a metabolização extensa. Esse processo é chamado de efeito de primeira passagem. Os efeitos da primeira passagem podem se restringir de uma forma acentuada a biodisponibilidade do fármaco administrado por via oral, a ponto de que o paciente necessitar o uso de vias de administração alternativas para se alcançar níveis sanguíneos efetivos (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Fazendo uso do fármaco administrado por via oral, haverá necessidade da distribuição dessa droga no corpo do paciente, ou seja, será necessário que o fármaco penetre os compartimentos transcelulares, que são: os líquidos cefalorraquidianos, intra- ocular, peritoneal, pleural, sinovial e as secreções digestivas, a partir dos líquidos extracelulares (RANG; DALE; RITTER, 2001).

“Os principais compartimentos são: plasma (5% do peso corporal); líquido intersticial (16%); líquido intracelular (35%); líquido transcelular (2%) e gordura (20%)” (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 63).

A barreira hematoencefálica é uma barreira de extrema importância para a distribuição do fármaco no corpo, ela possui células endoteliais conjugadas por zônulas de oclusão. Sabemos que o cérebro é inacessível a muitas drogas de ação sistêmica, incluindo antibióticos, pois alguns medicamentos que possuem lipossolubilidade são insuficientes para atravessar a barreira hematoencefálica. Entretanto, se o paciente apresentar inflamação, pode haver o rompimento dessa barreira hematoencefálica, permitindo então a penetração de substâncias que antes não ultrapassavam a barreira, um exemplo é meningite (RANG; DALE; RITTER, 2001).

O metabolismo dos fármacos (antibióticos e anticoncepcionais) pelo sistema hepático do citocromo P450, ocorre predominantemente no fígado.

As enzimas do P450 são chamadas de microsossomais, visto que, na homogenização e centrifugação diferencial, o retículo endoplasmático é degradado em fragmentos muito pequenos que sedimentam apenas depois de centrifugação prolongada em alta velocidade na fração "microssomal". Para atingir essas enzimas metabolizadoras na vida, a droga deve atravessar a membrana plasmática do hepatócito. As moléculas polares fazem isso mais lentamente do que as moléculas apolares, exceto quanto existem mecanismos específicos de transporte, de modo que o metabolismo hepático é, em geral, menos importante para as drogas polares do que para as drogas lipossolúveis, com excreção de maior proporção da droga na forma inalterada na urina (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 66).

O metabolismo dos fármacos envolve dois tipos de reação bioquímica, são elas: reações de fase I e de fase II (Figura 13), ocorrendo seqüencialmente, ambas ocorrem principalmente no fígado e diminuem a lipossolubilidade, aumentando a eliminação renal do fármaco (RANG; DALE; RITTER, 2001).

As reações de fase I consistem em oxidação, redução ou hidrólise, e os produtos são, com frequência, mais reativos quimicamente, e, portanto, paradoxalmente, algumas vezes mais tóxicos ou carcinogênicos do que a droga original. As reações de fase II envolvem a conjugação, que normalmente resulta em compostos inativos (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 65).

As reações de fase I possuem uma grande participação de vesículas, chamadas de microsossomos. Essas vesículas retêm a maioria das características morfológicas e funcionais das membranas intactas, inclusive a superfície lisa e a rugosa do RE rugoso. Enquanto os microsossomos rugosos tendem a ser delicados á síntese de proteínas, os lisos são responsáveis pelo metabolismo oxidante dos fármacos. Em particular, contém uma grande quantidade de enzimas conhecidas pela oxidase de função mista (MFO) ou também conhecida como mono-oxigenases (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

A oxidação das drogas pelo sistema de mono-oxigenases requer a presença de oxigênio molecular, NADPH e uma flavoproteína (NADPH-P450 redutase), além do substrato da droga (DH) e da enzima P450. O efeito final global da reação consiste na adição de um átomo de oxigênio (do oxigênio molecular) á droga para um grupo de hidroxila (DOH), enquanto o outro átomo de oxigênio é convertido em água (RANG; DALE; RITTER, 2001, p.67).

Já as reações da fase II consistem basicamente em uma molécula original ou seus metabolitos que restaram na reação de fase I que contém grupos adequados, com frequência são os que sofrem reações de acoplamento ou conjugação, isto é, fixação de um grupo substituinte, com uma substância endógena para gerar conjugados de fármaco (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

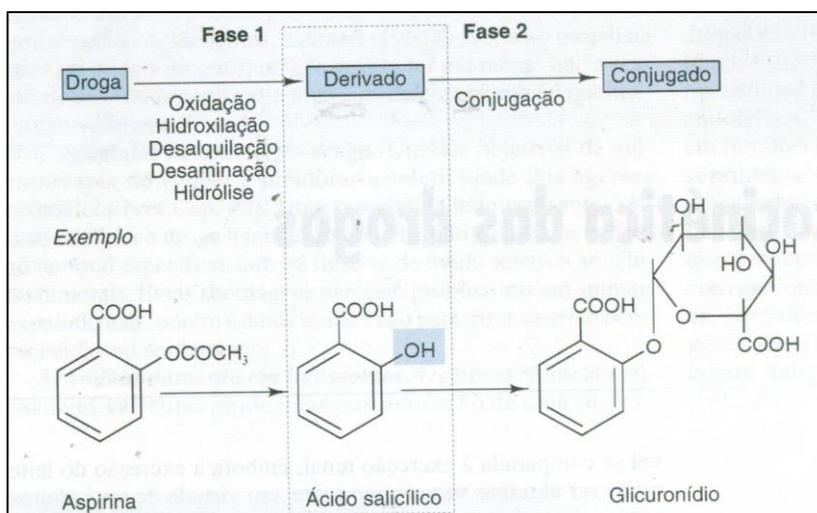
“O conjugado resultante é quase sempre farmacologicamente inativo e menos lipossolúveis do que seu precursor, sendo excretados pela urina ou na bile” (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 68).

Os grupos mais frequentemente envolvidos na formação de conjugados são os grupos glicuronil, sulfato, metil, acetil, glicil e glutiona. A formação de glicuronídeo envolve a produção de um composto de fosfato de alta energia, uridina difosfato de ácido glicurônico (UDPGA), a partir do qual o ácido glicurônico é transferido para um átomo rico em elétrons (N, O ou S) no substrato, formando uma ligação amida, éster ou tiol. A reação é catalisada por uma enzima, a UDP-glicuroniltransferase, que possui especificidade de substrato muito ampla, de modo que a reação ocorre com uma ampla variedade de drogas e outras moléculas estranhas. Várias substâncias endógenas importantes são conjugadas pelo mesmo sistema.

[...]

Ocorrem reação de acetilação e metilação com acetil – CoA e S-adenosilmetionina, respectivamente, atuando como compostos doadores. Muitas dessas reações de conjugação ocorrem no fígado, porém outros tecidos, como o pulmão e o rim, também são envolvidos (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 68).

Figura 13– Exemplo das duas fases do metabolismo das drogas



Fonte: RANG; DALE; RITTER (1999)

Em comparação a maior rapidez de metabolização, as reações de fase II são mais rápidas que as de fase I, acelerando com efetivamente a biotransformação do fármaco (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

A excreção renal do fármaco e seus metabólitos dependem quimicamente de cada droga, pois sua velocidade de excreção pelos rins pode ser depurada de forma lenta ou rápida, um exemplo disso é a penicilina que é depurada do sangue basicamente depois de uma única passagem pelo rim, sendo extremamente rápida. Os produtos

do metabolismo de reações de fase I e fase II são bem mais rápidos a serem depurados em comparação ao composto original. Existem processos básicos como filtração glomerular, difusão passiva através do epitélio tubular e secreção ou reabsorção tubulares ativas, que causam essas grandes diferenças na excreção renal (RANG; DALE; RITTER, 2001).

As células hepáticas têm a função de transferir diversas substâncias, do plasma para a bile através de sistemas de transportes que envolvem a glicoproteína P. Conjugados hidrofílicos, ou seja, compostos que tem afinidade com a água concentram-se na bile e são levados até o intestino, onde o composto é hidrolisado liberando mais uma vez o fármaco ativo; o fármaco livre pode ser reabsorvido repetindo a circulação entero-hepática (RANG; DALE; RITTER, 2001).

“[...] O efeito desse processo consiste em criar um “reservatório” do fármaco recirculante, que pode atingir cerca de 20% do fármaco total no corpo, além de prolongar sua ação” (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 72).

Um antibiótico citado neste trabalho é a rifampicina, onde o intestino absorve esse fármaco e é desacetilada lentamente conservando sua atividade biológica, essa forma é secretada na bile. Entretanto, a forma desacetilada não é reabsorvida, fazendo com que a maior parte do fármaco seja eliminada em forma de fezes (RANG; DALE; RITTER, 2001).

2.7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

“Ocorre uma interação medicamentosa quando os efeitos de uma droga são alterados pela presença de outra droga, de alimento, de bebida ou de alguns agentes químicos ambientais” (PENILDON, 2013, p. 171).

Apesar do problema da grande prescrição medica de antibióticos, outro fator relevante são as interações medicamentosas, por exemplo, o uso concomitante de antimicrobianos associados a contraceptivos orais.

“Estas interações frequentemente provocam mudanças importantes nas concentrações plasmáticas, área sob a curva, inicio de ação de meia-vida do fármaco, conseqüentemente alterando a reposta clinica” (OLIVEIRA, 2009. p 367).

Estudos revelam que muitos pacientes têm dificuldade de entender o tratamento, não tendo informação adequada sobre quais drogas serão usadas e seus efeitos adversos. Portanto, mulheres com vida ativa e que fazem uso de anticoncepcionais orais e antibióticos, necessitam ser orientadas sobre a necessidade da utilização de métodos contraceptivos adicionais durante o tratamento com antibióticos, devido ao alto risco de uma gravidez indesejada (NICOLINI, 2008).

Segundo Penildon (2013, p. 171), “Tanto os médicos quanto os pacientes podem não reconhecer reações adversas e interações medicamentosas. Muitos pacientes deixam de usar seus medicamentos sem dizer por que [...]”.

Durante uma pesquisa feita no Centro Universitário Estácio de Sá de Santa Catarina, com alunas do curso de farmácia, foi realizado uma entrevista sobre a interação medicamentosa de antibiótico e contraceptivo oral, entre as entrevistadas um caso de prescrição médica de antibiótico para uma paciente de 30 anos com vida sexual ativa e que fazia uso de um anticoncepcional oral. A paciente foi orientada pelo seu médico a utilização de um antiinflamatório juntamente com antibiótico azitromicina para tratamento dentário. No outro mês a mesma, utilizou amoxicilina, para tratar de um furúnculo, ambos sendo utilizado concomitante ao anticoncepcional oral. Em seguida, a paciente começou a enjoar, ao retornar ao médico constatou que estava grávida de sete meses (MATOS et al., 2014).

A entrevistada que no caso é a paciente, ressaltou que em nenhum momento seu médico informou sobre a interação medicamentosa entre antimicrobianos e o anticoncepcional (MATOS et al., 2014).

Levando-se em conta a variação biológica dos indivíduos, muitas drogas que interagem em alguns pacientes pode não interagir em outros indivíduos. Já conhecemos alguns relatos da ciência sobre alguns medicamentos que associados com outros, diminui sua eficácia, fatores predisponentes e protetores que determinam se haverá interação ou não, mas sabemos que na pratica é muito difícil prever se acontecerá quando um paciente usa duas ou mais drogas que possam potencialmente interagir (PENILDON, 2013).

Uma solução para esse problema prático é acolher uma alternativa não interativa. Porém, se não houver, é frequentemente possível administrar as drogas interativas tomando-se certas precauções. Se os efeitos forem bem monitorados, o resultado

da interação pode ser freqüentemente controlado pelo ajuste da posologia (PENILDON, 2013).

O grande problema da interação medicamentosa é que existe uma informação errada disseminada pela indústria farmacêutica, praticamente única fonte para os profissionais e consumidores. Percebemos uma grande necessidade de informação objetiva e imparcial sobre associação de medicamentos. Portanto, com essa “falta de informação” sobre o assunto e a promoção farmacêutica distorcida e desenfreada vem gerando vários problemas, como: escolha inadequada de medicamentos, exposições indevidas a reações adversas que podem ser fatais, aumento da resistência bacteriana, aumento da automedicação, assim como de seus riscos, desperdício de dinheiro por parte do indivíduo e da instituição com medicamentos inúteis e desnecessários (CASTRO apud MELO, 2006).

Casos na odontologia, onde mulheres fazem uso do anticoncepcional e fazem terapia antimicrobiana, devido algum problema de infecção, é de responsabilidade de seu cirurgião dentista orientar sobre a interação medicamentosa e a necessidade da utilização de outro tipo de contraceptivo durante o seu tratamento dentário (BERGAMASCHI, 2008).

Enquanto os pacientes não forem devidamente informados sobre as interações medicamentosas e seus efeitos adversos, cada vez mais doenças serão reincidentes e problemas surgidos pelo mau uso desses medicamentos serão observados.

2.8 ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

Os contraceptivos orais são pílulas constituídas de hormônios sintéticos na forma combinada ou isolada, utilizados na prevenção de uma gestação não planejada, inibindo a ovulação pela supressão da síntese e secreção de hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante (RANG; DALE, 2001).

“Os contraceptivos orais são uma das formas mais efetivas e reversíveis para prevenir a gestação” (MINNEAMAN; WECKER, 2006, p. 414).

Os anticoncepcionais orais ou pílulas anticoncepcionais pertencem à classe de compostos chamados esteróides, eles foram uma importante classe de compostos biológicos (VENDRAME, 1998).

Esses esteróides combinados, progesterona e estrogênio que possui nos contraceptivos orais atuam inibindo a ovulação, atrofiando o revestimento do útero e dificultando a passagem do espermatozóide no útero, devido sua mudança de característica, causado pelo aumento da viscosidade do muco cervical (ARRUDA, 2008).

A história da contracepção hormonal iniciou em 1921, quando Haberlandt obteve esterilidade temporária em um processo de transplante de ovário de um animal e logo em seguida transplantou o ovário a outro da mesma espécie. Foram identificados posteriormente, bloqueadores da ovulação os hormônios: progesterona e estrógeno (VENDRAMA, 1998).

“No Brasil, entre os adolescentes os métodos mais utilizados e conhecidos são o preservativo masculino e a pílula anticoncepcional” (MARTINS, 2006, p. 316)

Um estudo feito por Bahamondes e colaboradores (2011) aponta que as principais causas de descontinuação do uso do anticoncepcional oral é em primeiro lugar o desejo de uma gravidez, em seguida os eventos mais comuns foram sangramento menstrual anormal, cefaléia, ganho de peso e problemas na pele.

Em um estudo sobre o conhecimento e a prática do uso de pílula em adolescentes, feito na Universidade Estadual de Campinas, com 295 adolescentes, foi relatado que 2,7% acham que a pílula faz mal à saúde, 41% que às vezes, e 37,6% que não (ALVES, 2008).

Verificamos um conhecimento deficiente a respeito do uso do contraceptivo oral e principalmente de como lidar com os efeitos desse fármaco, ou até mesmo situações inesperadas na ocorrência de diarreias ou vômitos (ALVES, 2008).

A característica mais marcante dos contraceptivos orais é a facilidade de uso. Entretanto, muitas usuárias esquecem-se da ingestão diária do fármaco, que leva ao esquecimento freqüente, causando um aumento da taxa de falha contraceptiva (GILLIAM, 2004).

2.8.1 Anticoncepcionais orais combinados

“Os anticoncepcionais orais combinados são formulações que associam etinilestradiol e diversos progestógenos” (FUCHS; WANNMACHER, 2014, p. 1040).

A taxa de erro em usuárias que fazem uso do contraceptivo oral combinado é menor que 1 por 100 mulheres ao ano, e a falha é rara. Nos Estados Unidos, os contraceptivos orais disponíveis contêm um de dois estrógenos sintéticos, com um ou vários progestógenos sintéticos. Dos estrógenos mais usados são geralmente o etinilestradiol ou mestranol, já nos progestógenos incluem etinodiol, noretindrona, norgestrel, entre outros (MINNEMAN; WECKER, 2006).

O método contraceptivo classificado como reversível e mais eficiente disponível hoje em dia é o contraceptivo oral, além de ser o mais utilizado em todos os países, exceto na China onde o método mais utilizado é o dispositivo intra-uterino (DIU) (POPULATION REFERENCE BUREAU, 2008).

São considerados anticoncepcionais monofásicos, aqueles que apresentam concentrações dos dois hormônios iguais em todos os comprimidos da cartela, havendo etinilestradiol e progestágeno, do contrário serão bifásicos, onde apresentam duas concentrações diferentes e por fim, trifásicas apresentando três concentrações diferentes. Além disso, existe a quarta geração de progestógenos criado para o uso de contraceptivo oral, a diferença são seus efeitos colaterais (geralmente androgênicos) (FUCHS; WANNMACHER, 2014; MINNEAN; WECKER, 2006).

“Os contraceptivos orais mais comumente usados consistem em formulações tomadas por 21 dias, seguidos de sete dias sem qualquer esteróide para induzir o sangramento, mas muito outros regimes de doses também estão disponíveis” (MINNEMAN; WECKER, 2006, p. 415).

Os diversos progestógenos contraceptivos citados acima têm anel esteróide tetracíclicos similar, mas variam em suas cadeias laterais. Alguns deles são:

- Estranas: (agentes similares a 19- nortestosterona): noretisterona, noretindrona, linestrol, noretinodreal, dienogeste.
- Gonanas: levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato.
- Pregnanas: (agentes similares a progesterona): acetato de metroxiprogesterona, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, nomegestrol.

- Derivados de 17- α espironolactona: drospirenona. (FUCHS; WANNMACHER, 2014, p. 1041).

O componente progestógeno inibe predominantemente a secreção de LH, bloqueando o pico desse hormônio necessário para a ovulação. Já função do componente estrogênico é agir predominantemente sobre o FSH, impedindo o desenvolvimento folicular e a emergência do folículo dominante, outra característica seria que esse hormônio estabiliza o endométrio, evitando a descamação irregular, e potencializa a ação do progestógeno, por meio dos receptores (FUCHS; WANNMACHER, 2014).

“A eficácia dos anticoncepcionais orais combinados (estrógenos + progestógenos) é de 99,9%, e sua efetividade varia entre 97- 98%” (FUCHS; WANNMACHER, 2014, p. 1041).

Os contraceptivos orais atuais que possuem em sua forma estrógenos de baixa dosagem (50 ug ou menos) estão associados à diminuição de efeitos colaterais e têm prevenido a gestação, igualmente aquelas de formulações anteriores com altas doses (MINNEMAN; WECKER, 2006).

A combinação de contraceptivos orais previne a gestação pela inibição da ovulação, devido o resultado dos estrógenos e progestógenos no eixo hipotalâmico-pituitário com a finalidade de suprir a síntese e a liberação de gonadotrofina. Usuárias de contraceptivo oral combinado não possuem o aumento das concentrações de FSH na fase folicular precoce e o pico no meio do ciclo de FSH e LH não acontece (MINNEMAN; WECKER, 2006).

Baixas concentrações de estrógenos são encontradas durante todo ciclo menstrual, os contraceptivos orais também agem na cérvix e no útero diretamente. Uma característica das usuárias desse fármaco é o muco cervical que é geralmente mais espesso e menos abundante em comparação a mulheres que se encontram na fase pós – ovulatória. Essa característica deve ajudar na inibição da penetração do espermatozóide, ajudando na prevenção da gestação (MINNEMAN; WECKER, 2006).

Deve-se lembrar que os anticoncepcionais orais combinados são indicados em mulheres saudáveis, não fumantes, com menos de 35 anos de idade. Isso porque a pílula combinada possui fármacos que expressam quando há condições adicionais

de risco, como fumo, idade além de 35 anos, obesidade, tromboembolismo, hipertensão e mulheres que fumam (FUCHS; WANNMACHER; 2013).

Segundo Skegg (2000), estudos na Grã-Bretanha, onde a terceira geração de pílula tem sido comumente usada, avaliam que a média de taxa anual de morte por tromboembolismo venoso idiopático em usuárias de contraceptivos orais, é por volta de 1 por 100.000. Assim, o risco de uma usuária chegar a óbito por dois a três anos, e de mesma ordem de magnitude como risco de anemia aplásica fatal em um paciente tratado de cloranfenicol.

De acordo com dados da Organização das Nações Unidas (2007) apud Fuchs e Wannmacher (2014, p. 1039):

O uso de contraceptivos continua crescendo, sendo realizado por 63% das mulheres em idade reprodutiva, casadas ou em união estável, correspondendo a um total de 716 milhões em todo o mundo. Esse uso é maior em países desenvolvidos (67%) do que em regiões menos desenvolvidas (62% em média, mas raramente aquém de 60%). América Latina e Caribe têm prevalência comparável à dos Estados Unidos. Em países de desenvolvidos, a prevalência de contracepção pouco mudou desde 1997. Porém, nas regiões menos desenvolvidas, a prevalência aumentou substancialmente na última década.

No Brasil foi realizada uma pesquisa na terceira edição da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) em 2006 apud Fuchs e Wannmacher (2014, p.1039):

Foram entrevistadas cerca de 15 mil mulheres, entre 15 e 49 anos, vivendo em áreas urbanas e rurais das cinco regiões brasileiras, mostrou que 66% das jovens de 15 a 19 anos sexualmente ativas já haviam usado algum método contraceptivo, com preservativo (33%), com pílula (27%) e contraceptivos injetáveis (5%) sendo os mais utilizados. Para o total de mulheres vivendo em alguma forma de união, 81% delas usavam anticoncepcionais.

A história da anticoncepção medicamentosa começou há mais de 2.000 anos. Himes relatada que os primeiros anticoncepcionais havia arsênio, estricnina e mercúrio, causando complicações tóxicas e, eventualmente, fatais (PENILDON, 2013).

Segundo Corner e Allen (1928) através de um experimento em coelhas em fase de gestação, adicionaram uma injeção de corpos lúteos, fazendo com que as coelhas ovariectomizadas pela injeção tivessem um prolongamento da gestação. Comprovando então, que haveria um hormônio eficaz com a finalidade de proteger a gestação, hormônio que foi denominado: progesterona (PENILDON, 2013).

Em outro experimento realizado pelo pesquisador Doisy, demonstrou que os folículos ovarianos de uma rata provocavam estro onde se encontra níveis de progesterona altos, outros fatores desencadearam como o desejo sexual e a fertilidade do animal. Por tanto, obtendo esses resultados, Doisy identificou o hormônio referente a essas características e denominou de maneira genérica o nome estrogênio (PENILDON, 2013).

O primeiro contraceptivo oral lançado no mercado em 1961, o Enovid, continha 150mcg de estrógeno e 10mg de progesterona, os níveis plasmáticos desses esteróides eram elevados, não tendo risco da perda de eficiência com a presença de antibióticos, no entanto havia efeitos colaterais nas mulheres, como mal-estar e ganho de pés. Percebendo os efeitos colaterais em pacientes usuárias do contraceptivo oral com dosagens altas, o mercado reduziu as concentrações de estrogênios nas formulações, com concentrações em torno de 30mcg de estrógeno e um mg de progesterona, minimizando os efeitos colaterais. Todavia, com baixos níveis plasmáticos desses esteróides juntamente com o uso disseminado com antibióticos, seu método de contracepção reduziu, afirma alguns autores (SIEW apud SANTOS, 2006).

O risco de gravidez fazendo uso do contraceptivo oral combinado é substancialmente aumentado se a usuária não ingerir diariamente o contraceptivo durante o ciclo. Portanto, uma alta taxa de adesão é de extrema importância para contracepção, especialmente com cartelas que possuem estrógenos de baixa concentração (MINNEMAN; WECKER, 2006).

Ao ingerir o contraceptivo com concentrações de estrógenos e progestógenos, o organismo de algumas mulheres pode apresentar sintomas semelhantes ao da gravidez e na lactação, ocorrendo então uma pseudogravidez, com sintomas molestos: náuseas, vômitos, cefaléia, cansaço, aumento de apetite e peso (WANNMACHER, 2014).

Segundo um estudo que analisou a causa da descontinuação de métodos contraceptivos por insatisfação nos Estados Unidos em mulheres de 15-44 anos, os contraceptivos orais tiveram 29% de insatisfação e descontinuação, enquanto os preservativos apresentaram 12%, o menor índice de interrupção. A principal razão do abandono de contraceptivos orais é os sangramentos irregulares, ganho de peso, náuseas e alterações de humor (MOREAU, 2007).

Outros riscos potenciais podem ocorrer com o uso da contracepção oral somente com progestógenos: sangramento irregular, amenorréia, redução do HDL-colesterol; retardo no retorno da fecundidade (média 5,5 meses) (PENILDON, 2013).

Se associarmos a idéia que quando tomados em jejum, os estrogênios irritam a mucosa gástrica, ocorrendo náuseas, vômitos, e então diminuindo a excreção do íon de sódio pelo rim, conseqüentemente, notamos o aumento do peso pela retenção hídrica. (PENILDON, 2013).

Outro fator para explicar a cefaléia, seria a alteração hídrica que pode proporcionar leve edema cerebral associado ao efeito dilatador (enxaqueca) do esteróide (PENILDON, 2013).

Acredita-se que mulheres jovens com bom desenvolvimento mamário, ovulam e menstruam periodicamente, e em gestações pregressas, eclodiram com náusea e hiperêmese acentuadas, poderiam sofrer hipersensibilidade aos estrógenos (PENILDON, 2013).

Porém, as combinações de contraceptivos orais possuem vários benefícios bem documentados na literatura e na medicina além do controle da fertilidade feminina, incluindo a diminuição de câncer ovariano e endometrial (MINNEMAN; WECKER, 2006).

O risco relativo de malignidade ovariana, que apresenta uma mortalidade relativamente alta, é quase a metade naquelas mulheres usuárias de contraceptivos orais (>5 anos) quando comparado com as não usuárias. Esse efeito protetor continua por 10 a 15 anos após a interrupção do uso de contraceptivos orais (MINNEMAN; WECKER, 2006, p.415).

Estudos recentes com contraceptivos orais que possuem em sua forma alta dose de estrógenos demonstraram cerca de 40% para o risco de câncer endometrial. Esse efeito surgiu após um ano de uso do contraceptivo oral combinado e durou por 10 a 15 anos após o abandono do uso. Esse mecanismo pode estar associado ao uso de progestágeno diário para opor-se a ação do estrógeno no endométrio (MINNEMAN; WECKER, 2006).

Outros benefícios do uso do contraceptivo oral combinado por um longo tempo é a diminuição de 25% no risco de fibroadenomatose e doença fibrocística mamária e uma redução de até 50% em doenças inflamatórias. Nota-se também a diminuição da severidade da acne, presumidamente pela baixa taxa de testosterona livre (MINNEMAN; WECKER, 2006).

“Maior regularidade menstrual, diminuição na incidência da dismenorréia e de cistos ovários funcionais e diminuição da perna sanguínea durante a gestação são outros benefícios” (MINNEMAN; WECKER, 2006, p. 415).

Já contraceptivos orais apenas com progestágenos, foram desenvolvidos com a finalidade para evitar os efeitos colaterais dos estrógenos em contraceptivos orais combinados. Entretanto, os principais problemas com esse método é a taxa de falha levemente maior e a incidência de distúrbios menstruais, como um sangramento irregular e intenso á amenorréia, conseqüentemente o abandono do medicamento (MINNEMAN; WECKER, 2006).

A contracepção apenas com progestágenos tem certa variedade de métodos de administração. Um contraceptivo oral com apenas progestágeno (a minipílula) é tomado diariamente e contém apenas progestágenos sintéticos, norgestrel e noretindronal. A taxa de falha observada é de 1 a 3 por 100 mulheres ao ano (MINNEMAN; WECKER, 2006, p. 415).

Os benefícios do uso de contraceptivos que possuem apenas progesterona em sua fórmula é que os efeitos duram por até cinco anos, e doses baixas de esteróides são liberadas, sua taxa de falha é menor que um para cem mulheres ao ano (MINNEMAN; WECKER, 2006).

Os contraceptivos orais são contra- indicados em muitas mulheres com histórico atual ou passada de tromboflebite ou alterações trambiembólicas; doença arterial cerebral ou coronariana; suspeita ou confirmada gravidez; sangramento genital anormal não diagnosticado; suspeita ou confirmação de câncer de mama; útero; cérvix; vagina, ou outras neoplasias estrógenos-dependentes; carcinoma ou adenoma hepático; icterícia gestacional ou colestática ou seguida do uso primário de contraceptivos orais (MINNEMAN; WECKER, 2006, p. 420).

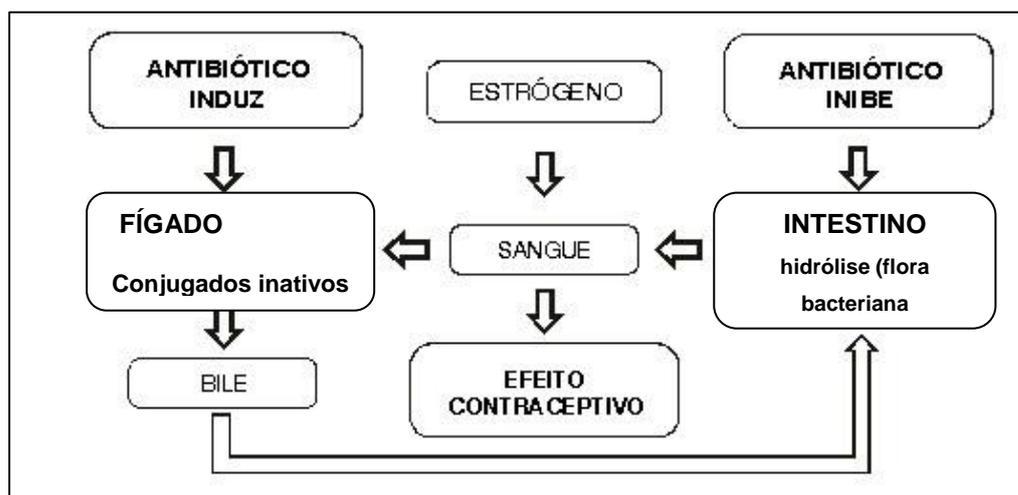
Os pacientes que possuem problemas renais ou doença hepática, asma, enxaquecas, diabetes, hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva, deve ter atenção ao uso do contraceptivo oral (MINNEMAN; WECKER, 2006).

Pacientes que fazem uso de outros medicamentos em conjunto com contraceptivos orais devem ter cuidados especiais, pois o metabolismo do contraceptivo oral pode ser aumentado por uma série de fármacos, que reduzem sua efetividade e aumentam o risco da falha contraceptiva. Alguns desses fármacos são: barbitúricos, rifampicina, fenilbutazona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbamzepina, topiramato; ampicilina e tretaciclina (MINNEMAN; WECKER, 2006).

2.8.2 Metabolismo quando ingerido o antibiótico com anticoncepcional oral

Ao ingerir o anticoncepcional oral (Figura 14), ele percorre um longo caminho, passando primeiramente pelo vão ao tubo digestivo, logo depois passam pelo estômago e chegam ao intestino, onde são absorvidos. Os hormônios da pílula são absorvidos primeiramente pelo trato gastrintestinal e logo após são absorvidos pelo intestino delgado, logo após segue a corrente circulatória e vão direto para o fígado, onde serão metabolizados. No fígado eles estimulam a síntese de proteínas e enzimas, sofrem ações das enzimas hepáticas e são grande parte conjugados ao ácido glicurônico ou a sulfatos, cerca de 48% a 58%, os quais não tem atividade contraceptiva. Estes metabólitos vão para bile, onde sofrem ação da flora bacteriana onde é hidrolisada, liberando estrógeno ativo, sendo novamente absorvido, estabelecendo-se o ciclo hepático, que aumenta o nível plasmático de estrógeno circulante ou remanescente excretado nas fezes (CORRÊA; ANDRADE; RANALI, 1998).

Figura 14– Metabolismo dos contraceptivos orais e prováveis mecanismos de interação com os antibióticos



Fonte: CORRÊA; ANDRADE; RANALI (1998)

Segundo Poli (2009), os antibióticos de espectro largo, utilizados por curto período de tempo, que, ao promoverem uma diminuição da flora bacteriana vaginal, diminuem a sua capacidade de des-conjugar os hormônios, fazendo a maior parcela de formas inativas presente.

Com o uso de antibióticos, ocorre a destruição de bactérias intestinais, ocorrendo reações enzimáticas que liberam estrogênio ativo, cujo nível desse hormônio sofre uma queda na circulação sanguínea, ou seja, diminui o efeito contraceptivo. Essa seria uma tese para explicar a baixa eficiência do anticoncepcional oral associado com os antibióticos. No entanto, essa tese não se aplica em anticoncepcionais orais que contêm somente progesterona, pois os metabolitos inativos de progesterona não são excretados na bile para serem transformados em progesterona ativa, perdendo assim sua eficiência quando usados simultaneamente com antibióticos (CORRÊA; ANDRADE; RANALI, 1998).

Sendo assim, percebemos dados conflitantes na literatura e ainda não havendo uma explicação plausível para o fracasso dos contraceptivos orais quando tomados com antibióticos.

Hoje em dia a função dos contraceptivos orais formados por uma associação de hormônios com dosagem baixa atua inibindo a ovulação e diminuindo os efeitos colaterais, esse medicamento atrofia o revestimento do útero, dificultando assim a passagem dos espermatozoides devido ao aumento da viscosidade do muco cervical. Todas essas ações aumentam a eficácia contraceptiva (PENILDON, 2013).

“A ovulação consiste na ruptura de parte da parede do folículo maduro e a conseqüente liberação do ovócito, que será capturado pela extremidade dilatada da tuba uterina” (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013, p.434).

Embora o objetivo primordial da contracepção seja o controle de natalidade em mulheres, alguns médicos defendem a idéia do uso dos contraceptivos orais em pacientes que não possuem vida sexual ativa, com a finalidade de bloquear a ovulação, diminuir cólicas, regulação da menstruação, proteger contra doença inflamatória pélvica (DIP), prevenir câncer de endométrio e dos ovários, entre outras vantagens comprovadas pela medicina (PENILDON, 2013).

2.8.3 Fatores que possibilitam na diminuição da eficácia do anticoncepcional oral

A eficiência dos contraceptivos orais depende da manutenção de níveis plasmáticos regulares de estrógeno e progesterona, ou seja, se a mulher emprega o uso incorreto da metodologia recomendada, como: esquecimento de um ou dois dias de

uso do anticoncepcional, conseqüentemente os níveis plasmáticos de estrogênio e progesterona irão sofrer queda, havendo assim uma falha contraceptiva (PENILDON, 2013).

A taxa de falha do contraceptivo oral em mulheres que fazem uso típico nos Estados Unidos é de 8%, porém, para mulheres em uso perfeito essa taxa tem sido de apenas 0,3%. Ou seja, o esquecimento de ingerir o anticoncepcional oral leva a uma baixa efetividade do medicamento (BAHAMONDES, 2011).

Segundo Muller e Harris (1999), apenas os antibióticos de largo espectro reduzem a eficácia do contraceptivo oral, através de vários fatores: o aumento urinário ou fecal de estrogênios (talvez o antibiótico induza a diarreia); em segundo lugar por indução estimulada de metabolização hepática dos estrogênios ou progesterona (por exemplo, a rifampicina); e finalmente, se a desconjugação bacteriana do estrogênio é impedida (particularmente por antibióticos de largo espectro). As concentrações plasmáticas de hormônio ativo serão reduzidas.

De acordo com Miller (1994), existem três categorias de antibióticos de risco. Categoria A: antibióticos que reduzem a eficácia do contraceptivo oral (rifampicina), categoria B: antibióticos associados à falha do método contraceptivo oral em três ou mais relatos de casos (ampicilina, amoxicilina, metronidazol, tetraciclina), categoria C: antibióticos associados à falha do método contraceptivo oral em pelo menos um relato de caso (cefalexina, clindamicina, dapsona, eritromicina, griseofuvina, isoniazida etc.)

Existem outros fatores que alteram estes níveis, diminuindo a eficácia contraceptiva. Vômitos e diarreias também podem diminuir o tempo de permanência do medicamento do tubo gastrintestinal, diminuindo sua absorção (BARNETT, 1984).

Outras drogas também podem diminuir a eficácia dos anticoncepcionais, tais como tranqüilizantes, agentes imunossupressores, anticonvulsivantes, barbitúricos, vitamina C e o álcool (PENILDON, 2013).

A associação de CO está relacionada com a interferência desses com a eliminação do álcool. A farmacocinética da eliminação do álcool é alterada pela presença de altos níveis de progesterona, aumentando a taxa de excreção do álcool, podendo induzir o indivíduo a um consumo maior de álcool (OLIVEIRA; SOARES; BENASSI Jr., 2009 apud AMADO et al., 2011).

De acordo com estudo desenvolvido por Haddad, Mike e Zapata (1998), 0,3g/Kg é a dosagem limite de álcool no organismo suficiente para ocorrer uma interação medicamentosa com os contraceptivos.

O consumo alto de álcool em mulheres, inibe temporariamente a transformação metabólica do anticoncepcional pelo fígado, tal processo chamado oxidase de função mista (CYP), com a inibição do CYP aumenta os níveis plasmáticos do contraceptivo, sendo assim, mulheres que ingerem anticoncepcionais de baixa dosagem corram mais risco, uma vez que esse contraceptivo possui uma taxa de hormônio mínima, mais suscetível à falha (AMADO, 2011).

Segundo Fonseca (2008), os anticonvulsivantes associados com o uso do anticoncepcional orais e combinações de estrogênio e progestogênio, causa o efeito de aumento ou diminuição da eficácia dessa droga, o provável mecanismo é que os anticoncepcionais orais podem alterar os efeitos de muitas drogas, prejudicando o seu metabolismo, alterando sua ligação às proteínas ou por outros mecanismos.

“O cálculo da eficácia é expresso pela fórmula de Pearl, onde corresponde ao número de gestações (falhas) ocorridas em 100 mulheres que utilizaram sistematicamente o método contraceptivo por um ano” (PENILDON, 2013, p. 854).

Fórmula de Pearl:
$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ de gestações} \times 1.200}{\text{N}^{\circ} \text{ total de meses de exposição}}$$

“Para a escolha do método contraceptivo, é fundamental conhecer os diferentes métodos, comparar seus resultados, avaliar a continuidade de uso e seus principais riscos” (FUCHS; WANNMACHER, 2014, p. 1040).

2.8.4 Estudos sobre a falha do anticoncepcional oral

Já faz muito tempo em que é discutida a associação de antibióticos com anticoncepcionais orais e seus efeitos adversos, onde o antimicrobiano pode interferir na metabolização dos contraceptivos, perdendo sua eficácia.

Diversos estudos demonstraram possível interação entre os antimicrobianos com anticoncepcionais orais resultando a perda da eficácia desse método contraceptivo, ou seja, uma interação indesejável (ARCHER, 2002; BARNETT, 1984; COSTA, 2011; HERSH, 1999; MOREAU, 2007; SKEGG, 2000).

Os antibióticos mais citados em pesquisas associados à falha contraceptiva são: penicilinas (amoxicilina, ampicilina), cefalosporinas, eritromicina, rifampicina, tetraciclina, entre outros (SOUZA, 2005).

O primeiro relato de falha contraceptiva associada ao uso de antibióticos foi em 1971, onde observaram elevada incidência de sangramento intermenstrual em 38 de 51 mulheres que utilizavam contraceptivos orais e, ao mesmo tempo, estava fazendo tratamento com rifampicina, um antibiótico utilizado para tratamento de tuberculose (REIMERS; JEZEK, 1971 apud SANTOS, 2006).

Em estudo posterior, Reimers (1974), citado por Santos e colaboradores (2006) havia apontado que em um grupo de 88 mulheres que utilizaram, simultaneamente, contraceptivos orais e rifampicina, 62 tiveram distúrbios no ciclo menstrual e cinco engravidaram.

Estudos clínicos demonstraram que a rifampicina é um antibiótico indutor enzimático, diminui os níveis sanguíneos do etinilestradiol. Esse antibiótico é um potente indutor de enzimas do citocromo P450 presentes no fígado, ou seja, potencializa o sistema microsomal hepático, ocasionando um aumento do metabolismo do anticoncepcional e assim, os níveis circulantes de etinilestradiol ficam baixos, podendo levar à falha contraceptiva (TAYLOR; PEMBERTON, 2012).

Outros antibióticos foram citados em pesquisas, como a penicilina e as cefalosporinas, classes farmacológicas mais prescritas pelo sistema único de saúde (SUS), por serem economicamente mais rentáveis para saúde pública. Porém, alguns autores defendem que esses antibióticos fazem interação com o contraceptivo oral, alterando a flora intestinal e diminuindo a absorção de estrógenos no intestino, processo chamado de recirculação entero-hepática (CORRÊA; ANDRADE; RANALI, 1998).

Segundo Taylor (2012), antibióticos indutores não enzimáticos: penicilinas, tetraciclina, macrolídeos, quinolonas e cefalosporinas podem reduzir bactérias do colón e, portanto, teoricamente, reduzir a circulação de etinilestradiol. Esse mecanismo poderia levar à redução do contraceptivo oral, causando uma gravidez indesejada. Contraceptivos somente em sua fórmula progesterona não sofre reciclagem entero – hepática e, portanto, não seria afetado pelos antibióticos.

Em um estudo sobre a taxa de falha do contraceptivo oral, verificou um aumento da excreção e uma redução da meia-vida plasmática do etinilestradiol em cinco mulheres que tomavam contraceptivos orais, sendo que quatro estavam em tratamento de tetraciclina e uma com ampicilina (SWENSON apud HELMS et al., 1997).

Entretanto, um estudo com tetraciclina, 500 mg a cada 6 horas, em conjunto com etinilestradiol e noretindrona, os níveis de plasma de ambos os esteróides não foram significativamente alterados durante as primeiras 24 horas, ou após 5 a 10 dias (MILLER, 1994).

Katzung, Masters e Trevor (2014) defendem que os contraceptivos com apenas estrogênio em sua fórmula, interage com ampicilina e rifampicina, ocorrendo à interrupção da circulação entero- hepática do hormônio, causando uma possível redução na eficácia do contraceptivo oral.

É importante destacar que os contraceptivos orais constituem a mais eficiente forma de contracepção reversível, sendo utilizados por cerca de 70 milhões de mulheres em todo mundo (CORRÊA; ANDRADE; RANALI, 1998).

Segundo Willman (apud FRIEDMAN, 1980) mulheres que faziam terapia com ampicilina, tiveram uma diminuição das concentrações plasmáticas e urinárias de estriol e um decréscimo de bactérias da flora intestinal.

Por outro lado, Back e outros (1990), observaram 13 mulheres usuárias de contraceptivos orais, que estavam fazendo uso da ampicilina não possuíam alterações nas concentrações plasmáticas hormonais em comparação com os ciclos previamente controlados. Entretanto, em outro trabalho realizado pelo pesquisador, foram identificadas 63 gestações relacionadas à interação de penicilinas, seguidas de tetraciclinas, tendo em vista os antibióticos mais prescritos do Reino Unido.

Segundo Costa (2011, p 27) “Teoricamente, os antibióticos como a eritromicina e a claritromicina inibem a CYP3A4 e o metabolismo dos estrogênios e progestagênios, logo estes apresentam menos probabilidade de reduzir a efetividade contraceptiva.”

Uma estudante de 20 anos de idade que fazia uso do contraceptivo oral por quatro anos, logo após passou a fazer terapia como antibiótico tetraciclina por cinco dias ao mesmo tempo. Sua terapia foi dividida em 2g em doses divididas para os primeiros três dias, e 1 g para os últimos dois dias. Posteriormente, ela ficou grávida e sua

avaliação clínica, juntamente com o exame de feto confirmou que a ovulação ocorreu no período em que a estudante estava tomando tetraciclina ou logo na semana após o tratamento com antibiótico (BARNETT, 1984).

Segundo Hersh (1999) em seu artigo sobre antibióticos utilizados na Odontologia, onde são utilizados pelo paciente durante cinco a 10 dias, os antibióticos e antifúngicos mais utilizados são: eritromicina, claritromicina, cetoconazol e itraconazol, fármacos que são potentes inibidores do CYP3A4 e, portanto podem aumentar a toxicidade do sangue e as concentrações de outras drogas que utilizam este sistema para a desintoxicação. Ele destaca em seu artigo que a tetraciclina, ampicilina e eritromicina podem reduzir a eficácia do contraceptivo oral, aumentando o risco de gravidez.

Em 1991, ADA Research Institute Foundation publicou uma declaração sobre o assunto da interação entre antibióticos e contraceptivos orais. Uma pequena declaração sobre o assunto lida da seguinte forma: “Infelizmente, muitos antibióticos comumente utilizados na odontologia interferem na ação dos contraceptivos orais, resultando em uma gravidez inesperada.” A não notificação de um paciente usando contraceptivos orais durante a terapia com antibióticos, pode resultar em uma gravidez onde o dentista seria o responsável por danos e incluindo pagamento de apoio à criança (apud HERSH, 1999).

Em seu artigo o autor ainda diz que a falha do contraceptivo oral por ingestão de antibióticos possui uma taxa muito pequena se classificando como rara, onde não se pode ser detectado por ensaios clínicos. Apesar da interação, por definição, não poder ser classificado como estabelecido, provável ou mesmo suspeito, é recomendável a utilização de outras formas complementares de controle de natalidade para pacientes que precisam fazer uso de algum antibiótico para terapia, com a finalidade de se precaver contra uma possível gravidez indesejada (HERSH, 1999).

Já Archer (2002), em seu artigo “*Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked*”, estimou-se que mais de 11 milhões de mulheres nos Estados Unidos utilizam os contraceptivos orais a cada ano. Em 1980, os antibióticos representaram um dos fármacos mais amplamente estudado na classe de drogas que possui interações com a absorção do hormônio esteróide e no metabolismo.

Apesar de relatos de gravidez coincidente com uso concomitante de anticoncepcionais orais e antibióticos são baixos, mecanismos têm sido propostos para explicar essa possibilidade de diminuição da eficácia do contraceptivo oral com antibiótico. Essas hipóteses incluem a diminuição entero- hepática, o surgimento de diarréia e vômitos (ARCHER, 2002).

Essa interação é significativa em uma pequena porcentagem de mulheres, onde existem mulheres que têm baixa disponibilidade de etinilestradiol, por causa do efeito da primeira passagem do fármaco, sensibilidade a bactérias intestinais, e uma extensa circulação entero hepática do etinilestradiol (ARCHER, 2002).

Não só antibióticos estão associados à falha contraceptivas, mais também anticonvulsivantes, anti-histamínicos, diuréticos, vitaminas e medicamentos anti-úlceras. Esses medicamentos como os antibióticos que podem ter interação com o contraceptivo oral é de extrema responsabilidade do farmacêutico ou médico, alertar a usuária dessa interação medicamentosa. Existe uma teoria que pode haver “mulheres em risco” com baixa biodisponibilidade de EE, e/ ou uma flora intestinal particularmente suscetível aos antibióticos (ARCHER, 2002).

Alguns mecanismos têm sido propostos na literatura para explicar a possibilidade de diminuição da eficácia do anticoncepcional com o uso do antibiótico.

A explicação de resultados conflitantes pode estar relacionada às variações individuais no metabolismo das mulheres, onde existe um subgrupo de mulheres com uma extensa circulação entero-hepática com falha conceptiva bem mais elevada. Entretanto, não existe atualmente nenhuma forma de identificar esse subgrupo de mulheres suscetíveis (WEISBERG, 1999).

A falha do contraceptivo oral pode ser atribuída por vários fatores, um deles seria a falha em manter os regimes de dosagem adequados e/ ou uma desordem gastrointestinal de tal gravidade que resulte em vômitos e diarréias, fazendo com que o fármaco permaneça no sistema gastrointestinal muito brevemente, não ocorrendo uma absorção adequada (BARNETT, 1984).

Portanto, todas as mulheres que utilizam contraceptivos orais combinados devem ser informadas sobre o baixo nível de risco de interações com antimicrobianos, tendo a probabilidade de 1% de risco, e que não é possível identificar com antecedência as mulheres que podem estar em risco (WEISBERG, 1999).

Em estudo na área de dermatologia, com o objetivo de examinar o efeito dos antibióticos geralmente prescritos na área (tetraciclina, penicilinas, cefalosporinas) 311 mulheres/ano fizeram uso do contraceptivo oral combinado com algum desses antibióticos citados acima, tendo ocorrido cinco gestações, dando índice de Pearl 1,6 gestações por 100 mulheres/ano (HELMS, 1997).

O autor conclui que a diferença nas taxas de falha de anticoncepcionais orais, quando tomados simultaneamente com antibióticos comumente usados na dermatologia são baixas. Porém, médicos e pacientes precisam saber que a taxa de falha do contraceptivo oral é esperada (HELMS, 1997).

Embora a incidência de tais interações pareça baixa, a possibilidade da tetraciclina e ampicilina diminuírem a eficácia do contraceptivo oral é motivo de preocupação para aquelas mulheres que utilizam esses antibióticos em terapia (BARNETT, 1984).

Segundo Hersh (1999) um caso judicial na Califórnia foi destacado em seu artigo, onde um marido processa um ginecologista e um cirurgião oral por negligência, após sua mulher engravidar supostamente durante ou logo após receber uma receita de seus médicos de penicilina V para terapia (a paciente fazia uso do contraceptivo oral). Ela e seu marido perderam o caso, pelas seguintes razões: Primeiro, seus especialistas alegaram que não existem artigos que mostraram estatisticamente a correlação significativa entre o uso de antibióticos e a falha do método contraceptivo oral. Segundo, a lei da Califórnia, médico não tem que discutir riscos de uma incidência muito baixa (a taxa de falha teria que ser mais do que o dobro do normal); e terceiro, o casal também não conseguiu provar cientificamente como a mulher ficou grávida fazendo uso do contraceptivo oral e do antibiótico penicilina V (HERSH, 1999).

O colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas dos Estados Unidos publicou em 2000 que a tetraciclina, a doxiciclina, ampicilina, e metronidazol não afetam os esteróides do contraceptivo oral. Com isso, o Tribunal do Distrito dos Estados Unidos escreveu para o Distrito do Norte da Califórnia tal trecho: “a evidência científica sobre a suposta interação entre antibióticos e contraceptivos orais não satisfaz o padrão (de causalidade).” O Tribunal acreditava que não havia nenhuma evidência de causalidade entre a utilização de antibióticos sobre a diminuição da eficácia dos contraceptivos orais (apud ARCHER, 2002).

Em 1985, foi comprovado cientificamente que a rifampicina, antibiótico para tuberculose, foi o único antibiótico com mecanismo comprovado de interferência no metabolismo dos contraceptivos orais (VALENTIN et al., 2009).

Na verdade 76% de todo antibiótico alegado a interações entre os contraceptivos orais envolve a rifampicina. Estudos clínicos claramente demonstram que esse fármaco reduz significativamente os níveis sanguíneos de ambos: estrogênio e progesterona, componentes dos contraceptivos orais. A rifampicina é um potente indutor de enzimas do citocromo P450 presentes no fígado e aumenta o metabolismo de várias drogas, incluindo contraceptivos orais (HERSH, 1999).

Segundo Hersh (1999), as pesquisas farmacológicas pegam um grupo relativamente pequeno para estudo, não podendo generalizar que todas as mulheres estão suscetíveis a essa interação, exceto a rifampicina.

A explicação para dados conflitantes pode esta relacionada a variações individuais no metabolismo dos contraceptivos orais. Segundo Helms et al., (1997), diferenças individuais nos níveis plasmáticos de esteróides é a causa mais importante da falha do contraceptivo oral comparado com a terapia concomitante com antibióticos.

Entretanto, essa interação medicamentosa entre antibióticos e contraceptivos orais não ocorre em todas as mulheres, alguns autores citam que existe mulheres mais suscetíveis a esta interação. Porém, a literatura não explana quais as mulheres mais predispostas a estas interações medicamentosas (HELMS, 1997; HERSH, 1999; WEISBERG, 1999).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após realizada esta revisão bibliográfica, o único antibiótico comprovado pela ciência que tem a capacidade de interagir com o contraceptivo oral é a Rifampicina, antibiótico semi-sintético, derivado da Rifamicina, com atividade bactericida e de amplo espectro, usado no tratamento de paciências com tuberculose. Ele age de forma a atingir bactérias da flora intestinal, principalmente a *Clostridia sp*, comprometendo assim a hidrólise dos conjugados estrogênicos a qual o resultado gera o estrogênio ativo, e reduz o ciclo entero-hepático do estrógeno diminuindo as concentrações de níveis plasmáticos de estrogênio ativo, não só diminuindo a eficácia do contraceptivo oral, mais também de outras drogas metabolizadas pelo fígado, já que esse antibiótico acelera a biotransformação. Outro mecanismo seria a indução das enzimas citocromo P450 no fígado, acelerando o metabolismo dos CO.

Embora a Rifampicina seja o único antibiótico comprovado cientificamente na baixa eficiência do contraceptivo oral, outros antibióticos utilizados em prescrições padrões foram citados em estudos, por apresentarem características farmacológicas de interação com contraceptivos orais, eles são: penicilinas (V, G, ampicilina, amoxicilina), cefalosporinas, alteram a flora intestinal e com isso diminui a recirculação entero- hepática dos estrógenos do contraceptivo oral. Já tetraciclina e eritromicina induzem as enzimas do sistema microsomal hepáticos, alterando a flora intestinal bacteriana e diminuindo a eficácia do contraceptivo oral de baixa dosagem, causando uma gravidez indesejada.

Outros fatores também estão associados a falha contraceptiva, como: diarreias, esquecimento de ingerir o contraceptivo oral, diarreias e vômitos, fatores que explicam uma queda significativa nas concentrações plasmáticas do contraceptivo, já que o fármaco ficará por menos tempo no trato gastrointestinal.

Foi possível observar que a falta de conhecimento da interação de medicamentos por parte de profissionais e as usuárias é grande, desconhecendo a interação medicamentosa e as práticas corretivas á interação. A maior parte das mulheres desconhece e são desinformadas sobre o problema, mantendo-se expostas ao risco de engravidar durante o tratamento de tuberculose (fazendo uso do antibiótico Rifampicina). O ideal é que a paciente tenha o costume de ler a bula do

medicamento e averiguar se aquele antibiótico tem a capacidade de interagir com o contraceptivo oral.

Segundo alguns autores, as pesquisas farmacológicas utilizam grupos relativamente pequenos para estudo, não podendo generalizar esses dados e concluir que todas as mulheres estão suscetíveis a essa interação, exceto a rifampicina.

Nota-se também que os primeiros estudos da década de 70 e 80 relacionados a interação do antibiótico e do contraceptivo oral ainda é bastante citados em estudos mais recentes. Sendo assim, percebe-se que as possíveis interações dos antibióticos citadas antigamente ainda são mencionadas em literaturas específicas mais recentes. Entretanto, essa interação medicamentosa entre antibióticos e contraceptivos orais não ocorre em todas as mulheres, alguns autores citam que existem mulheres mais suscetíveis a esta interação.

A explicação para dados conflitantes pode estar relacionada a variações individuais no metabolismo dos contraceptivos orais. Diferenças individuais nos níveis plasmáticos de esteróides é a causa mais importante da falha do contraceptivo oral comparado com a terapia concomitante com antibióticos,

Levando em consideração fatores e estudos que afirmam que certos antibióticos fazem interações com os contraceptivos, recomenda-se uso do anticoncepcional com dosagem de estrogênio mais alto (>35mg de etinilestradiol), e combinar com outros métodos contraceptivos, como: camisinha, diafragma, espermicida, adesivo entre outros.

REFERÊNCIAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 191-194, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n1/27135.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2015.
- ALVES, A. S.; LOPES, M. H. B. M. Conhecimento, atitude e prática do uso de pílula e preservativo entre adolescentes universitários. **Rev. Bras. Enferm**, Brasília – DF, v. 61, n. 1, p. 11-17, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672008000100002>. Acesso em: 16 ago 2015
- 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>>. Acesso em 30 ago. 2015.
- AMÉRICO, C. F. et al. Conhecimento de usuárias de anticoncepcional oral combinado de baixa dose sobre o método. **Rev. Latino-AM. Enfermagem**, Pernambuco, v. 21, n. 4, p. 1-7, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v21n4/pt_0104-1169-rlae-21-04-0928.pdf>. Acesso em: 19 out. 2015.
- ARCHER, J. S. M.; ARCHER, D.F. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. **J. Am. Acad. Dermatol.**, Virgínia, v. 46, n. 6, p. 917-923, 2002. Disponível em: <retirado do banco de dados da Ufes>. Acesso em: 19 out. 2015.
- ARRUDA, N. **Conceitos gerais sobre agentes microbianos**. 2008. 18 f. Artigo Científico para obtenção do Título de Especialista em Microbiologia Clínica – Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, 2008. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/microbiologim/micro11.pdf>. Acesso em: 14 ago 2015.
- BACK, D. J.; ORME, M. L'E. Pharmacokinetic Drug Interactions with Oral Contraceptives. **Clinical Pharmacokinetic**, England, v. 18, n. 6, p. 472-484, 1990. Disponível em: <http://www.researchgate.net/publication/20963881_Pharmacokinetic_Drug_Interactions_with_Oral_Contraceptives>. Acesso em: 26 out. 2015.
- BAHAMONDES, L. et al. Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 303-309, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n6/a07v33n6.pdf>>. Acesso em: 19 out 2015
- BARNETT, M. L. Inhibition of oral contraceptive effectiveness by concurrent antibiotic administration. **J. Periodontol**, Morristown, v. 56, n. 1, p. 18-20, 1984. Disponível em: <retirado do banco de dados da Ufes>. Acesso em: 19 out. 2015.
- BERGAMASCHI, C. C. et al. Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). **Rev. Cir. Traumatol. Buco-maxilo-fac**, Pernambuco, v. 7, n. 2, 2008. Disponível em: <<http://www.revistacirurgiabmf.com/2007/v7n2/v7n21.pdf>>. Acesso em: 14 jun 2015

- BRICKS, L. F. Uso judicioso de medicamentos em crianças. **J. pediatr.**, Porto Alegre, v. 79, n. 1, p. 107-114, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v79s1/v79s1a12.pdf>>. Acesso em: 7 set 2015
- BRODY, M. T.; MINNEMAN, K. P. **Farmacologia humana**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- CASTRO, M. S. et al. Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 5, p. 553-558, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102002000600003&script=sci_arttext>. Acesso em: 6 set 2015
- CONSOLARO, M. E. L.; MARIA-ENGLER, S. S. **Citologia clínica cérvicovaginal: texto e atlas**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2012.
- CORREIA, E.M.C.; ANDRADE, E.D.; RANALI, J. Effect of antibiotics on the effectiveness of oral contraceptive. **Rev. Odontol. Univ São Paulo**, São Paulo v. 12, n. 3, p. 237-240, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-06631998000300007&script=sci_arttext>. Acesso em: 6 set 2015.
- COSTA, C. S. F. **Contraceptivos Orais**. 2011. 71 f. Dissertação (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) - Departamento de Química e Farmácia, Universidade do Algarve, Portugal, 2011. Disponível em: <<http://sapiencia.ualg.pt/bitstream/10400.1/1757/1/mono-FINAL%5B1%5D.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2015.
- COSTANZO, L. S. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1999.
- DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana básica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2006.
- DANDOLINI, B. W. et al. Uso Racional de Antibióticos: uma experiência para educação em saúde com escolares. **Ciênc. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 5, p. 1323-1331, 2012. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/csc/v17n5/a26v17n5.pdf>>. Acesso em: 5 set 2015
- DE MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revis. Brasil. Ciênc. Farmac.**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 475-485, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbcf/v42n4/a02v42n4.pdf>>. Acesso em: 4 set 2015.
- DE OLIVEIRA, D. A. G.; SOARES, V. C. G.; BENASSI JR, M. O consumo de bebidas alcoólicas entre estudantes universitárias e o conhecimento dos riscos entre seu uso combinado com contraceptivos orais. **Rev. Inst. Ciênc. Saúde**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 366-73, 2009. Disponível em: <http://200.136.76.129/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2009/04_out_dez/V27_n4_2009_p366-373.pdf>. Acesso em: 2 set 2015.
- DE SOUZA, F. R. et al. Associação de antibióticos e contraceptivos orais. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Bahia, v. 4, n. 3, p. 221-225, 2005. Disponível em: <<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4204/3077>>. Acesso em: 1 set. 2015.
- FAMILY planning worldwide, 2008 data sheet. **Population Reference Bureal**, Washington D. C. 2008. Disponível em: <<http://www.prb.org/pdf08/fpds08.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2015.
- FONSECA, A. L. **Interações medicamentosas**. 4. ed. Rio de Janeiro: EPUB. 2008.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2014.

FRIEDMAN, C. I.; HUNEKE, A. L.; KIM, M. H.; POWEEL, J. The effect ampicillin on Oral contraceptive effectiveness. **Obstet. Gynecol.**, Ohio, v. 55, n. 1, p. 33-37, 1980. Disponível em: <Retirado no banco de dados da UFES> 09 out de 2015.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de histologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2003.

GILLIAM, M.; KNIGHT, S.; MCCARTHY JR, M. Success with oral contraceptives: a pilot study. **Contraception**, Chigaco, v. 69, n. 5, p. 413-418, 2004. Disponível em: <[http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(03\)00350-0/abstract](http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(03)00350-0/abstract)>. Acesso em: 6 de ago 2015.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2014.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996.

_____. **Fisiologia humana e mecanismos das doenças**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1998.

_____. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HADDAD, L. et al. Effect of the menstrual cycle in ethanol pharmacokinetics. **Journal of applied toxicology**, Malden MA, v. 18, n. 1, p. 15-18, 1998. Disponível em: <[http://www.readcube.com/articles/10.1002%2F\(SICI\)1099-1263\(199801%2F02\)18%3A1%3C15%3A%3AAID-JAT463%3E3.0.CO%3B2-4?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referref=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license=LICENSE_DENIED](http://www.readcube.com/articles/10.1002%2F(SICI)1099-1263(199801%2F02)18%3A1%3C15%3A%3AAID-JAT463%3E3.0.CO%3B2-4?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referref=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license=LICENSE_DENIED)>. Acesso em: 16 ago 2015

HELMS, S. E. et al. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Chicago, v. 36, n. 5, p. 705-710, 1997. Disponível em: <[http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(97\)80322-2/pdf](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(97)80322-2/pdf)>. Acesso em: 27 de ago 2015.

HERSH, E. V. Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 130, p. 236-251, 1999. Disponível em: <retirado do banco de dados da UFES>. Acesso em: 19 out. 2015.

JARDIM, W. F. et al. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 695, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n3/31.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Texto e atlas. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KOSS, L. G.; GOMPEL, C. **Introdução a citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. São Paulo: Roca, 2012.

NICOLINI, P. et al. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. **Ciência e Saúde Coletiva**,

Rio de Janeiro, v. 13, p. 689-696, 2008. Disponível em:

<<http://www.scielo.org/pdf/csc/v13s0/a18v13s0.pdf>>. Acesso em: 3 set 2015.

MANDELBAUM, S. H. et al. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte II. **Ana. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 5, p. 525-542, 2003.

Disponível em: <www.scielo.br/pdf/abd/v78n5/17545.pdf>. Acesso em: 18 set. 2015.

MARTINS, L. B. M. et al. Fatores associados ao uso de preservativo masculino e ao conhecimento sobre DST/AIDS em adolescentes de escolas públicas e privadas do Município de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 315-23, 2006. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n2/09>>. Acesso em: 31 ago. 2015.

MATOS, H. J. et al. Estudo da interação medicamentosa entre anticoncepcionais e antibióticos em alunas da fessc. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, Santa Catarina, v. 3, n. 1, p. 13-20, 2014. Disponível em:

<<http://periodicosbh.estacio.br/index.php/saudesantacatarina/article/view/582/480>>

Acesso em: 4 set 2015.

MATTOS, J. M. **Pílulas anticoncepcionais**. Projeto Licenciatura em química - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2012.

Disponível em: <<http://gpquae.iqm.unicamp.br/textos/T2.pdf>>. Acesso em: 4 out. 2015.

MILLER, D. M. et al. A practical approach to antibiotic treatment in women taking oral contraceptives. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Canada, v. 30, n. 6, p. 1008-1011, 1994. Disponível em: <<http://www.jaad.org/article/S0190-9622%2894%2970127-X/pdf>>. Acesso em: 27 out. 2015.

MORAES, T. C. et al. Reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antimicrobianos. **Braz. J. Periondotol.**, Belo Horizonte, v. 23, n. 1, p. 19-24, 2013. Disponível em:

<http://www.revistasobrape.com.br/arquivos/2013/marco/REVPERIO_MAR%C3%87O_2013_PUBL_SITE_PAG-19_A_24.pdf>. Acesso em: 13 out. 2015.

MOREAU, C.; CLELAND, K.; TRUSSEL, J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. **Elsevier B. V.**; Princeton, v. 76, n. 4, p. 267-272, 2007. Disponível em: <retirado do banco de dados da UFES>. Acesso em: 19 out. 2015.

MOREIRA, C. Morfologia do aparelho reprodutor feminino. **WikiCiências**, São Paulo, v. 1, n. 9, p. 138, 2010. Disponível em:

<http://wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/index.php/Morfologia_do_aparelho_reprodutor_feminino>. Acesso em: 27 ago. 2015.

MULLAN, M. H.; HARRIS, A. R. Oral contraceptives and oral antibiotics: interactions and advice in an accident and emergency setting. **J. Accid. Emerg. Med.**, USA, v. 16, p. 265-267, 1999. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1343366/pdf/jaccidem000310023.pdf>>. Acesso em: 24 out. 2015.

PEDRO, J. M. A experiência com contraceptivos no Brasil: uma questão de geração. **Revista Brasileira de História**, São Paulo, v. 23, n. 45, p. 239-260, 2003.

Disponível

em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010201882003000100010&script=sci_arttext>. Acesso em: 1 set. 2015.

PINHEIRO, P. **Pílula anticoncepcional: interações medicamentosas**. MD. Saúde, 2014. Disponível em <<http://www.mdsaude.com/2008/12/interao-medicamentosa-anticoncepcionais.html>>. Acesso em: 15 set. 2015.

PINHO NETO, J. S. **Anticoncepção na adolescência**. Brasília: V Reunião FEBRASGO, 1984.

POLI, M. E. H. et al. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 9, p. 459-62, 2009. Disponível em: <http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/guidelines/guideline_pdf/guideline_contracecao.ppd>. Acesso em: 18 jun. 2015.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2001.

RANGEL, T. **Atlas de histologia: sistema reprodutor feminino**. Universidade Federal de Goiás. Disponível em: <<https://histologia.icb.ufg.br/femin/open.htm>>. Acesso em: 1 set. 2015.

REIS FILHO, R. W.; DE ARAUJO, J. C.; VIEIRA, E. M. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 817, 822, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n4/30264.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

SANTOS, M. V.; LOYOLA, G. S. I.; MORAES, M. L. C.; LOPES, L. C. A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos. **Revista de Ciências Médicas**, São Paulo, v.15, n. 2, p. 143-149, 2006. Disponível em: <<http://periodicos.puccampinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/1125/1100>>. Acesso em: 1 set. 2015.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.

SKEGG, D. C. G. Third General Oral Contraceptives. **British Medical Journal**, New Zealand, v. 321, p. 190-192, 2000. Disponível em: <retirado do banco de dados da UFES>. Acesso em: 19 out. 2015.

TAYLOR, J.; PEMBERTON, M. N. Antibiotics and oral contraceptives: new considerations for dental practice. **British Dental Journal**, London, v. 212, n. 10, p. 481-483, 2012. Disponível em: <http://www.researchgate.net/publication/225060648_Antibiotics_and_oral_contraceptives_New_considerations_for_dental_practice>. Acesso em: 18 set. 2015.

TORTORA, G. R.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

VALENTÍN, S. et al. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, New York, v. 2, p. 129-140, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047926/pdf/ccid-2-129.pdf>>. Acesso em: 17 out. 2015.

VENDRAME, R. **Estudo das relações entre estrutura-atividade de progestogênicos contraceptivos, através da utilização de parâmetros físico-químicos calculados e métodos de reconhecimento de padrão**. 1998. 306 f. Tese (Doutorado em Físico-Química) - Departamento de Físico-Química, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 1998. Disponível

em:<<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls000214850>>.
Acesso em: 19 de out. 2015.

WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? **Uso Racional de Medicamentos**, Brasília, v. 1, n. 4, p. 1-6, 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_ATB_0304.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2015.

WEISBERG, E. Interactions between oral contraceptives and antifungal/antibacterials. Is contraceptive failure the result? **Clin Pharmacokinet**, Austrália, v. 36, n. 5, p. 309-313, 1999. Disponível em: <retirado do banco de dados da UFES>. Acesso em: 19 out. 2015.

WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. **World Health Organization**, CSR/DRS. 2001. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66860/1/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf>. Acesso em: 12 set. 2015.