



**Faculdades Nova
Esperança**
De olho no futuro

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ (FACENE/RN)
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

FRANCISCA GABRIELY FERNANDES MAIA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COM
ANTIBIÓTICOS E SIMILARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

MOSSORÓ/RN

2020

FRANCISCA GABRIELY FERNANDES MAIA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COM
ANTIBIOTICOS E SIMILARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de TCC I do curso de Farmácia da instituição de ensino Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN) como requisito parcial para obtenção de nota.

Orientador: Prof. Dr^a. Karoline Rachel Teodósio de Melo

MOSSORÓ/RN

2020

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

M217i Maia, Francisca Gabriely Fernandes.
Interações medicamentosas dos anticoncepcionais orais
com antibióticos e similares : uma revisão sistemática /
Francisca Gabriely Fernandes Maia. – Mossoró, 2020.
44 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Karoline Rachel Teodósio de
Melo.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova
Esperança de Mossoró.

1. Anticoncepcionais orais. 2. Antibacterianos. 3.
Interações medicamentosas. I. Melo, Karoline Rachel
Teodósio de. II. Título.

CDU 615.015.2:613.888

FRANCISCA GABRIELY FERNANDES MAIA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA UTILIZAÇÃO DE ANTICONCEPTIVOS
HORMONAIS.**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró que obteve conceito 10 conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Aprovado em: 02 de dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Karoline Rachel T. de Melo

Profa. Dra. Karoline Rachel Teodósio de Melo – FACENE/RN
Orientador (a)

Patrícia Araújo P. do Vale

Profa. Ma. Patrícia Araújo Pedroza do Vale – FACENE/RN
Membro

Cândida Maria Soares de Mendonça

Profa. Ma. Cândida Maria Soares de Mendonça – FACENE/RN
Membro

RESUMO

A contracepção oral é uma técnica vastamente utilizada pelas mulheres do mundo inteiro, com finalidade de impedir a gravidez. Os anticoncepcionais orais podem ser combinados, contendo em sua formulação estrógeno e progestógenos, ou podem ser minipílulas que contêm apenas a progesterona. Os antibióticos diminuem a efetividade dos anticoncepcionais orais, por causarem danos nas bactérias da flora intestinal, impossibilitando a absorção do estrogênio ativo. O objetivo geral desse trabalho é identificar as interações medicamentosas entre o anticoncepcional oral e o antibiótico. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com busca nas bases de dados da SciELO, Pudmed, Medline e Google Acadêmico. Serão inclusos os artigos que possuírem textos disponibilizados na íntegra, nos anos de publicação entre 2010 e 2020 e publicações em português e inglês. Serão excluídos os artigos que estiverem em forma de resumo, publicações repetidas em mais de uma base de dados e publicações em forma de editoriais e reflexão teórica. Foram pré selecionados 8.872 artigos cujo 8.866 foram excluídos pela revisão da leitura do título e resumo dos artigos. Foram encontrados 3 artigos duplicados e 19 com potencial elegível. A pesquisa apresenta evidenciar que ocorre o risco de gestação indesejada, quando a usuária de contraceptivos orais combinados faz uso simultâneo com algumas classes de antibióticos, sendo elas, ripampicina, amoxicilina, ampicilina, macrolídeos e Sulfonamidas.

Palavras chave: Anticoncepcionais orais. Antibacterianos. Interações medicamentosas.

ABSTRACT

Oral contraception is a technique widely used by women worldwide to prevent pregnancy. Oral contraceptives can be combined, containing estrogen and progestogens in their formulation, or they can be mini pills that contain only progesterone. Antibiotics decrease the effectiveness of oral contraceptives, as they cause damage to bacteria in the intestinal flora, making it impossible to absorb active estrogen. The general objective of this work is to identify drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. This is a systematic review of the literature with a search in the databases of SciELO, Pudmed, Medline and Google Scholar. Articles that have texts made available in full, in the years of publication between 2010 and 2020 and publications in Portuguese and English will be included. Articles that are in summary form, publications repeated in more than one database and publications in the form of editorials and theoretical reflection will be excluded. 8,872 articles were pre-selected, 8,866 of which were excluded by reviewing the reading of the title and summary of articles. 3 duplicate articles and 19 with eligible potential were found. The research shows that there is a risk of unwanted pregnancy, when the user of combined oral contraceptives makes simultaneous use with some classes of antibiotics, namely, rifampicin, amoxicillin, ampicillin, macrolides and sulphonamides.

Keywords: Oral contraceptives. Anti-Bacterial Agents. Drug interactions.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Estrutura química do Estrogênio e do Etinilestradiol.....	15
FIGURA 2 – Estrutura química da Progesterona.....	15
FIGURA 3 - Relação dose-efeito.....	16
FIGURA 4 - Metabolismo de interação medicamentosa dos anticoncepcionais e antibióticos.....	17
FIGURA 5 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática.....	29

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Estrutura química dos antimicrobianos.....	21
Tabela 2 – Interações medicamentosas e reações adversas dos antibióticos.....	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Seleção inicial dos artigos.....	28
Quadro 2 – Artigos incluídos na revisão sistemática.....	28
Quadro 3 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática.....	30

LISTA DE SIGLAS

EUA – Estados Unidos

CO – Contraceptivo Oral

AOC – Anticoncepcional Oral Combinado

CHO – Contraceptivos Hormonal Oral

TGI – Trato gastrintestinal

DSG – Desogestre

ENG – Etonogestrel

ATB – Antibiótico

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	11
1.2 HIPÓTESE ¹²	
1.3 OBJETIVOS.....	13
1.3.1 Objetivos geral	13
1.3.2 Objetivos específicos	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 ANTICONCEPCIONAIS ORAIS	14
2.1.1 Farmacocinética	15
2.1.2 Principais Efeitos adversos	16
2.1.3 Principais interações medicamentosas	16
2.2 IMPORTÂNCIA SOCIAL DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS.....	18
2.3 ANTIBIÓTICOS ORAIS	18
2.3.1 β-lactâmicos	19
2.3.2 Sulfonamidas e Trimetoprima	20
2.3.3 Glicopeptídeos	20
2.3.4 Quinolonas	20
2.3.5 Tetraciclinas	20
2.3.6 Aminoglicosídeos	21
2.3.7 Rifampicina	21
2.4 PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	22
3 METODOLOGIA	24
3.1 TIPO DA PESQUISA.....	24
3.2 LOCAL DA PESQUISA.....	24
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	24

3.3.1 Inclusão:	24
3.3.2 Exclusão:	25
3.4 INSTRUMENTOS DE COLETA E DADOS	25
3.4.1 Elaboração da pergunta	25
3.4.2 Busca na literatura	25
3.4.3 Seleção de artigos	25
3.4.4 Extração dos dados	25
3.4.5 Avaliação da qualidade metodológica	26
3.4.6 Síntese dos dados	26
3.4.7 Apresentação de resultados	26
3.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	26
3.6 ANÁLISE DOS DADOS	27
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	27
3.7.1 Risco e Benefícios	27
3.8 DESFECHO PRIMÁRIO	27
3.9 DESFECHO SECUNDÁRIO	28
3.10 FINANCIAMENTO	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS	39

INTRODUÇÃO

As pílulas anticoncepcionais orais são os métodos contraceptivos mais utilizados no mundo. A pílula é consumida por cerca de 100 milhões de mulheres no planeta inteiro, sendo 12 milhões nos Estados Unidos. Esses números explicam a maior instrução das mulheres em países desenvolvidos, com maior educação e escolaridade (MATTOS, 2012).

Os contraceptivos hormonais orais possuem contexto histórico, nos países subdesenvolvidos, como no Brasil, a utilização veio como uma proposta de controle de natalidade. Há evidências de que a comercialização da pílula se deu no início de 1962, no Brasil, e em 1960 nos Estados Unidos (EUA) (CASTRO, 2015).

Estrogênios e progestógenos são as combinações que exercem o efeito contraceptivo em grande parte dos anticoncepcionais orais, por meio da inibição seletiva da função hipofisária, o que resulta na não ovulação. Provocam também alterações no muco cervical, no endométrio uterino e na secreção das trompas uterinas, o que dificulta ainda mais a implantação da gestação (SANTOS *et al*, 2012).

As pílulas contraceptivas orais (CO) se diferenciam entre combinadas ou minipílulas. Os anticoncepcionais orais combinados (AOC) compõem-se de estrogênio e progestogênio, a minipílula é constituída exclusivamente por progestogênio. As AOC dividem-se em monofásicas, bifásicas e trifásicas, com os hormônios em proporções diferentes. A efetividade consiste na utilização correta, em horário igualitário todos os dias e na iniciação da cartela em dias apropriados, como orienta a bula (SOUZA, 2015).

As interações medicamentosas podem influenciar na efetividade dos CO. Pode acontecer de potencializar (sinergismo) ou inibir (antagonismo) a ação do medicamento. Existe uma grande lista de fármacos capazes de provocar a diminuição da eficácia contraceptiva, mas a principal classe de fármacos que interferem são os antibióticos, como amoxicilina, eritromicina, penicilina, rifampicina e tetraciclina, que provocam alterações na absorção intestinal dos anticoncepcionais. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona também reduzem a sua eficácia (SILVA; ROCHA, 2013).

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

O consumo de contraceptivos orais é uma prática bastante comum e utilizada pela população feminina do mundo inteiro. A sua eficácia depende da usuária fazer o uso correto, em horários iguais todos os dias. A taxa de falha é pequena comparada a outros contraceptivos, porém, se associado com certos medicamentos, podem ter sua eficácia diminuída, causando assim interações medicamentosas que podem reduzir ou aumentar a toxicidade do medicamento. A principal classe de medicamentos que levam a diminuição do efeito terapêutico dos anticoncepcionais orais são os antibióticos (SOUZA, 2015). Os antibióticos necessitam de uma avaliação detalhada para que o médico prescritor possa prescrever de forma correta, para evitar possíveis interações medicamentosas (PATRICIO; BARBOSA, 2019). Sendo assim, as interações medicamentosas entre anticoncepcionais orais e antibióticos causam alterações na efetividade contraceptiva?

Os antibióticos diminuem a efetividade dos anticoncepcionais orais por ocorrer redução das bactérias intestinais, que irá provocar reações enzimáticas que liberam estrogênio ativo que evitará a absorção de estrógenos no intestino, causando uma diminuição na circulação sanguínea, resultando assim a inefetividade do CO. Antibióticos como penicilinas, tetraciclina, macrolídeos, quinolonas e cefalosporinas tendem a reduzir as bactérias do cólon e não deveria ter uso conjunto com os anticoncepcionais orais (CASTRO, 2015).

As minipílulas na teoria não deveriam ter sua dose atingida pelos antibióticos, já que em sua formulação só possui a progesterona e os seus metabólitos inativos não são excretados na bile (CASTRO, 2015).

1.2 HIPÓTESE

H0: A literatura pesquisada afirma que os anticoncepcionais orais e os antibióticos não causam interações medicamentosas.

H1: A literatura pesquisada afirma que os anticoncepcionais orais e os antibióticos causam interações medicamentosas.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivos geral

Analisar a literatura a respeito das interações medicamentosas dos anticoncepcionais orais e os antibióticos.

1.3.2 Objetivos específicos

- Coletar por meio de bancos de dados trabalhos, estudos acadêmicos, que tratam de interações medicamentosas de contraceptivos orais.
- Avaliar a literatura a respeito dos anticoncepcionais orais e as suas interações medicamentosas.
- Identificar os trabalhos que apontaram as interações medicamentosas dos anticoncepcionais orais com os antibióticos.
- Quantificar os trabalhos a respeito das interações medicamentosas e a diminuição da eficácia dos anticoncepcionais orais em associação com antibióticos.
- Sintetizar os dados da literatura a respeito das interações medicamentosas dos anticoncepcionais orais e os antibióticos.
- Realizar uma metanálise dos dados obtidos na literatura.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

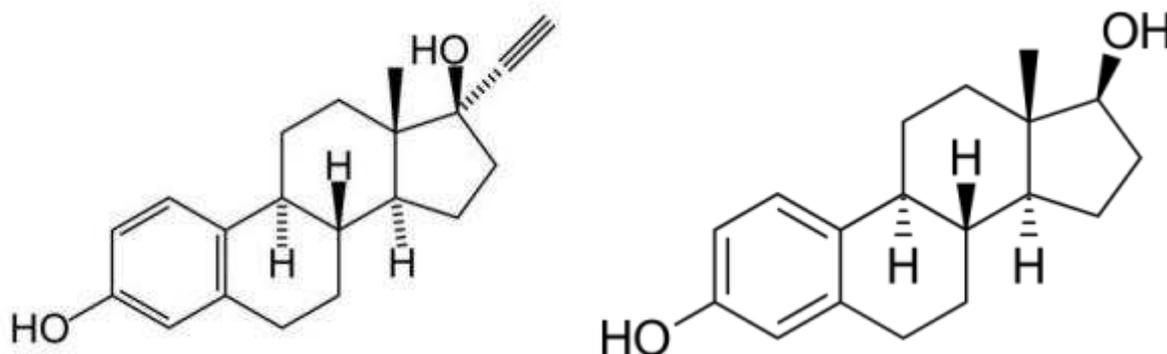
Os anticoncepcionais orais são os métodos de contracepções hormonais mais utilizados por mulheres do mundo inteiro, por possuir maior eficácia, se utilizado de forma correta. A composição farmacológica dos anticoncepcionais hormonais varia de dose e tipos de hormônio. Existem os métodos isolados que possuem apenas a progesterona, e os métodos combinados que contêm o estrógeno e a progesterona e podem ser categorizados em primeira, segunda e terceira geração (STECKER; NUNES; ALANO, 2016).

O consumo do contraceptivo hormonal oral (CHO) proporciona benefícios além da contracepção, como adjuvante em tratamento de dismenorreias, acne, tensão pré-menstrual, ovário policístico, endometriose e outras condições clínicas. Em contrapartida, os mesmos podem causar inúmeros efeitos adversos, como aumento da pressão arterial, cefaleias, tromboembolismo, diabetes mellitus, eventos cardiovasculares e diminuição na libido (STECKER; NUNES; ALANO, 2016).

Os contraceptivos hormonais combinados são subdivididos em monofásicos, bifásicos e trifásicos. Eles possuem dois hormônios sintéticos, o estrogênio e o progestogênio, semelhantes aos que são produzidos pelo ovário feminino e atua inibindo a ovulação. Assim, ocasiona mudanças físico-químicas do endométrio e muco cervical. As pílulas monofásicas contam com a mesma dosagem de estrogênio e progesterona, as bifásicas variam duas fases durante a cartela e não possuem dosagem igualitária e as trifásicas contêm quantidade diferente durante três fases do ciclo (BRASIL, 2010).

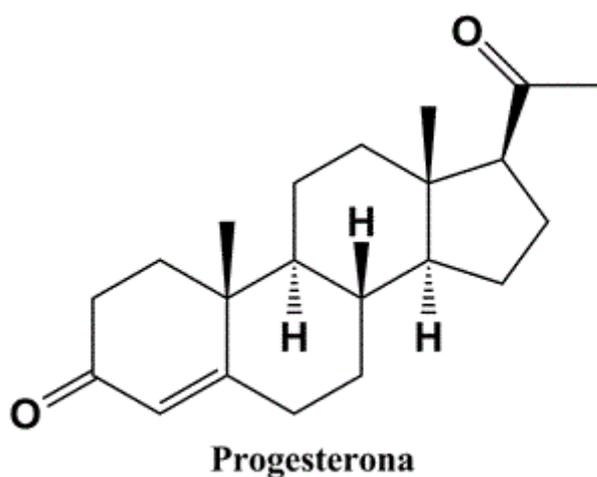
As pílulas que dispõem apenas de progestogênio tornam o muco mais espesso, impedem a penetração dos espermatozoides e inibem a ovulação (BRASIL, 2010).

FIGURA 1 - Estrutura química do Estrogênio e do Etinilestradiol.



Fonte: Brasil Escola, 2018.

FIGURA 2 – Estrutura química da Progesterona.



Fonte: O Mundo da Química

2.1.1 Farmacocinética

Os comprimidos dos CHO sofrem absorção pelo trato gastrintestinal (TGI) e, logo em seguida, são liberadas na corrente sanguínea. Sua metabolização é realizada pelo fígado, e cerca de 50% do estrogênio, em caso de AOC, é biotransformado em compostos como sulfatados e glucuronídeos e não possui nenhuma atividade farmacológica e contraceptiva. Esses compostos se encaminham até à bile e de lá voltam ao TGI, onde parte é excretada pelas fezes e o restante é hidrolisado pelas enzimas descendentes da microbiota intestinal. A partir dessa reação enzimática, o estrogênio se dispõe na forma ativa, firmando o ciclo entero-hepático para a sua reabsorção, ocasionando o acréscimo do nível hormonal circulante (SANTOS, 2012).

O princípio ativo desogestrel (DSG), contido nas minipílulas, após ser ingerido, é rapidamente absorvido e se converte em seu metabólito ativo, etonogestrel

(ENG). Na distribuição, cerca de 95% do ENG liga-se a proteínas séricas, sendo elas albumina e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). É metabolizado por conjugação em sulfato e glicuronídeo, onde o DSG sofre hidroxilação e desidrogenação para ser convertido em ENG. Sua meia vida (MV) é 30 horas. É excretado pela urina e fezes. Em lactantes é excretado cerca de 150 mL/kg/dia no leite materno (GERMED, 2019).

As minipílulas que possuem a noretisterona sofrem pico após 2 horas de administração, sua biodisponibilidade é em média de 60%. No metabolismo de primeira passagem, a noretisterona é vagamente inativada no fígado e intestino (BIOLAB SANUS, 2016).

2.1.2 Principais Efeitos adversos

Logo após as primeiras dosagens da cartela do anticoncepcional, é comum nos relatos das usuárias a presença de efeitos colaterais. Queixa de dores de cabeça, tontura, náuseas, vômitos, irritabilidade, aumento do apetite, queda de cabelo e alterações na libido. (ALMEIDA; ASSIS, 2017, p. 84).

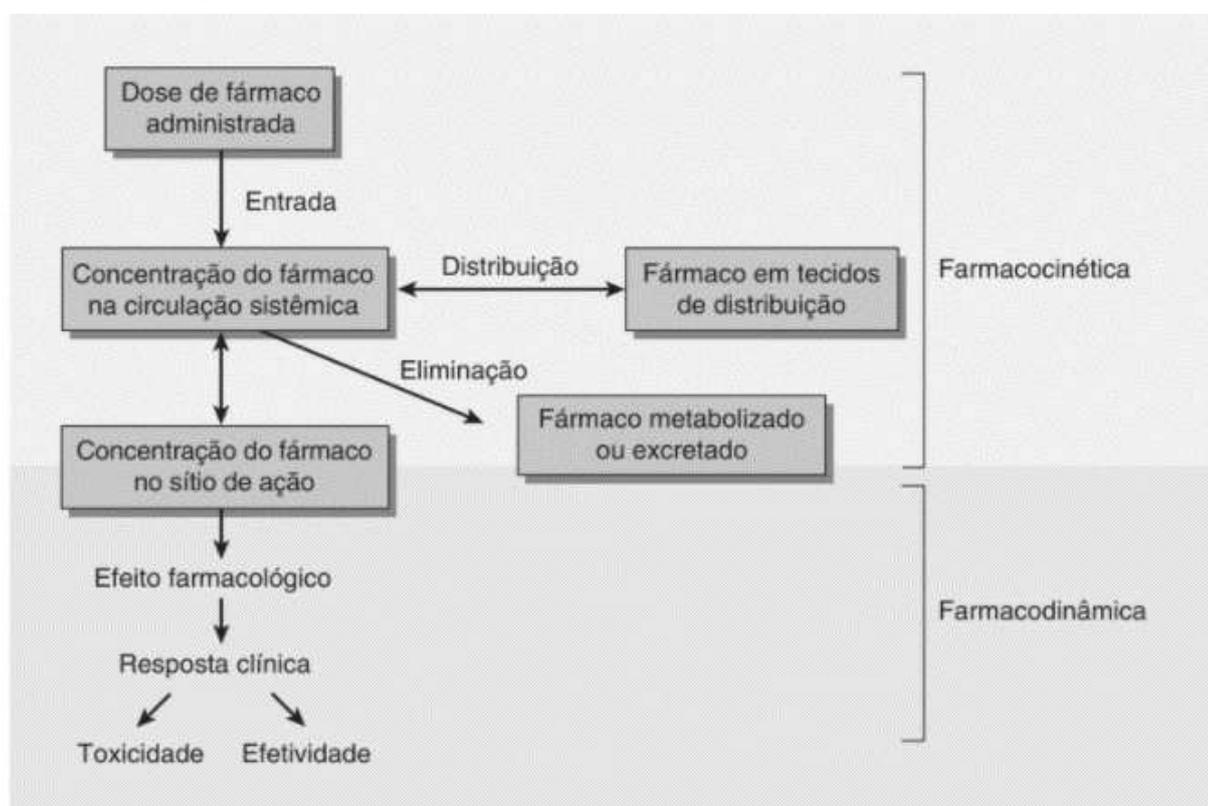
2.1.3 Principais interações medicamentosas

Interação medicamentosa se define como os efeitos que dois ou mais fármacos em associação causam, como alterações na eficácia do resultado do medicamento. E podem ser classificadas como interações físico-química, interações na farmacocinética ou farmacodinâmica, indução enzimática e inibição enzimática (SILVA; ROCHA, 2016).

- **Interações físico-químicas:** são maléfica caso ocorra a administração de dois fármacos ativos, ou entre fármacos e nutrientes que forem acometidos pelo trato digestivo; assim, conseqüentemente ocorrerá uma redução na absorção de ambos. São relevantes para antagonizar os efeitos aumentados dos fármacos, prevenindo os resultados nocivos ao organismo (SILVA *et al*, 2017).

- **Interações na farmacocinética:** ocorre quando um dos medicamentos administrados altera a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outro fármaco ingerido simultaneamente, que ocorrem *in vivo* (SILVA *et al*, 2017).
- **Interações na farmacodinâmica:** acontecem mudanças do efeito bioquímico ou fisiológico do fármaco, sendo capaz de causar o sinergismo (potencializar) ou antagonismo (inibir) (SILVA *et al*, 2017).
- **Interações por indução enzimática:** há um aumento dos níveis de enzimas, que causa uma biotransformação acelerada do fármaco (SILVA *et al*, 2017).

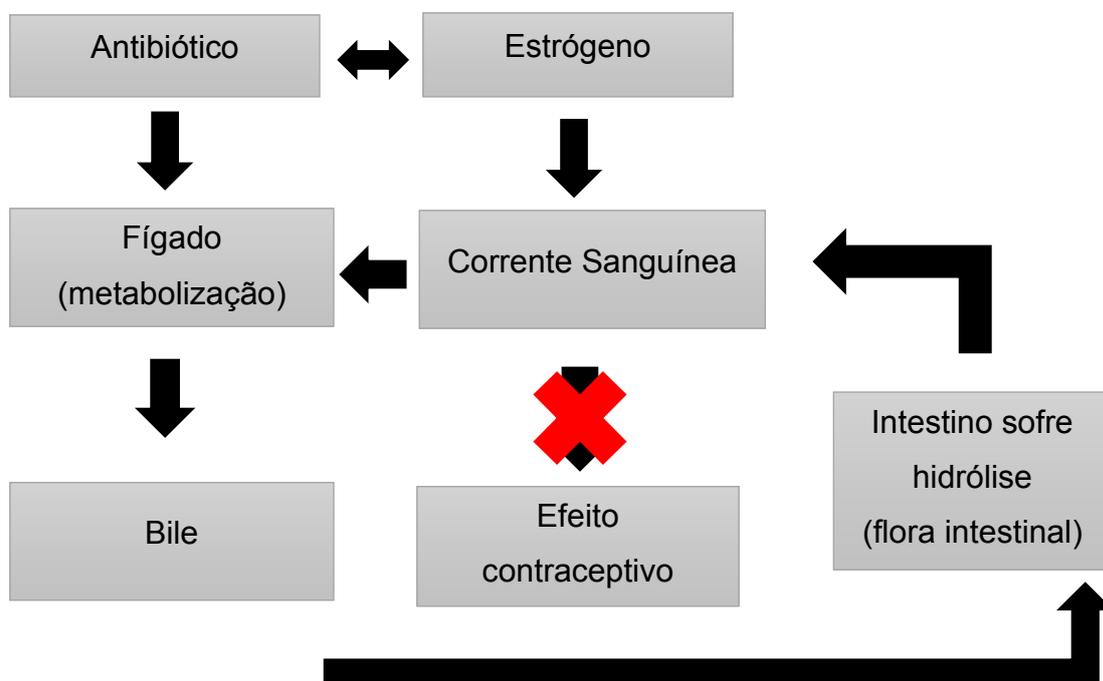
FIGURA 3. Relação dose-efeito



Fonte: Adaptado de KATIZUNG; TREVOR 2017.

Ao se falar de interações medicamentosas com as pílulas anticoncepcionais orais, sabe-se que os antibióticos lideram a lista de medicamentos que interagem com o contraceptivo, além de anticonvulsivantes e barbitúricos (BRANDT; RODRIGUES; BURCI, 2016). As interações farmacológicas incluem rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína e amoxicilina, que alteram a microbiota intestinal, levando a uma diminuição na eficiência da pílula contraceptiva por reduzir os níveis séricos dos esteroides (FREITAS, 2015).

FIGURA 4. Metabolismo de interação medicamentosa dos anticoncepcionais e antibióticos



Fonte: Adaptado de SILVA et al, 2017.

2.2 IMPORTÂNCIA SOCIAL DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

Ao decorrer dos anos, a mudança de hábitos culturais vem trazendo novos pensamentos em relação à sexualidade, deixando os jovens com maior autoridade nos seus comportamentos, o que influencia a iniciarem uma vida sexual mais precoce. Para assegurar uma contracepção mais efetiva, muitas mulheres buscam a utilização de anticoncepcionais orais (ALMEIDA; ASSIS, 2017).

Em vários países desenvolvidos, em torno de 18% das mulheres casadas usam anticoncepcional oral combinado (ACO). Já em países subdesenvolvidos, como o Brasil, essa porcentagem sobe para 75% das usuárias de ACO (BAHAMONDS *et al*, 2011). A fim de apoiar o planejamento familiar e prevenir infecções sexualmente transmissíveis, o Ministério da Saúde (MS) providencia anticoncepcionais orais, injetáveis, preservativos e DIU (dispositivo intrauterino), por meio do SUS, na Farmácia Básica dos municípios (GONÇALVES; GOMES, 2019).

2.3 ANTIBIÓTICOS ORAIS

Os antibacterianos são elementos químicos, sintéticos ou naturais que inibem o crescimento de bactérias que são chamadas de bacteriostáticos, ou ocasionam a morte da bactéria, quando são denominados de bactericidas (GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T., 2010).

Os antibacterianos se definem em três classes de grupos gerais: os fármacos que inibem enzimas da síntese do DNA, os fármacos que têm como alvo inibir a etapa bacteriana que intervém na síntese de RNA e de proteínas, e um último grupo que inibe a síntese da parede celular das bactérias (CARVALHO, 2019).

2.3.1 β -lactâmicos

Grupo de antibióticos que possuem em sua cadeia o anel β -lactâmico, inclui as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos e inibidores das β -lactamases. Classe bastante prescrita no dia a dia por conter alta eficácia terapêutica e baixa toxicidade, pode ser associada com o ácido clavulânico, tazobactam ou sulbactam para ampliar o espectro e a ação dos antibióticos (DA SILVA DUARTE *et al*, 2019).

As penicilinas que, além de possuírem o anel beta-lactâmico, possuem em sua cadeia estrutural o anel tiazolidina e a cadeia lateral. É prescrita para o combate de bacilos e cocos gram-positivos e gram-negativos (AZEVEDO, 2014).

A família das cefalosporinas é dividida em cinco gerações, conforme o espectro bacteriano. E se dividem entre as cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª, 4ª e 5ª geração. As de 1ª geração foram as primeiras a ser sintetizadas e possuem ação efetiva contra *Staphylococcus* e *Streptococcus*, também podendo ser usada contra *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, entre outras, e dentre as principais estão a cefalexina, cefalotina e cefaloridina. As de 2ª geração são mais eficazes contra as bactérias gram-negativo produtoras de β -lactamases. As de 3ª geração são usadas em infecções hospitalares e combatem as bactérias gram-negativas e gram-positivas. As de 4ª são mais potentes nas gram-positivas, mas também atuam nas gram-negativas. A 5ª e última geração tem potencial contra bactérias multirresistentes e possuem mecanismo de ação diferente das beta-lactamases, ação contra estafilococos meticilinos-resistentes (AZEVEDO, 2014).

2.3.2 Sulfonamidas e Trimetoprima

As Sulfonamidas possuem um espectro de ação bastante amplo e seu mecanismo de ação serve para inibir competitivamente a enzima bacteriana para-aminobenzoico (PABA), fazendo com que as bactérias conseqüentemente não a utilizem para a síntese do ácido fólico. Todos os micro-organismos que precisam sintetizar o ácido fólico são sensíveis às Sulfonamidas. O trimetoprim exerce efeito sinérgico ao ser utilizado em conjunto com a Sulfonamidas. Inibidor competitivo e seletivo da diidrofolato redutase microbiana. Um dos principais nomes de medicamentos da combinação destes dois fármacos é a Cotrimoxazol, usada em infecções renais e urogenitais, no aparelho gastrointestinal e na pele (BAPTISTA *et al*, 2013).

2.3.3 Glicopeptídeos

Possui o mecanismo de ação para a inibição da síntese da parede celular das bactérias sensíveis, impedindo o alongamento do peptidoglicano e ligação cruzada. O fármaco mais utilizado dessa classe é a vancomicina, que é prescrita para estafilococos resistentes à meticilina (BAPTISTA *et al*, 2013).

2.3.4 Quinolonas

As quinolonas inibem a atividade do DNA girasse ou topoisomerase II, enzima essencial para a sobrevivência das bactérias. São indicadas para doenças no trato genito-urinário, trato gastrintestinal, trato respiratório e osteolielites. Nos anos 80, com adição de um átomo de flúor ao anel quinolínico, surgiram as fluorquinolonas, aumentando o espectro para bacilos gram-negativos e com uma boa atividade para alguns cocos gram-positivos (SANTOS, 2012).

2.3.5 Tetraciclínas

Contém um vasto espectro de ação e englobam grande parte das bactérias gram-positivas e gram-negativas. As tetraciclinas inibem a síntese proteica por meio da sua ligação reversível à subunidade 30s, impedem assim a adição de aminoácidos aos peptídeos em formação (BAPTISTA *et al*, 2013).

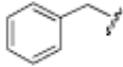
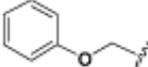
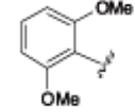
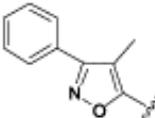
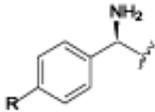
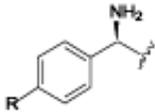
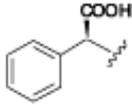
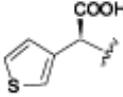
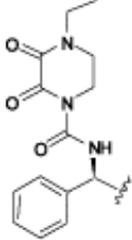
2.3.6 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são eficazes no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas aeróbias. Nessa classe estão os antibióticos gentamicina, tobramicina e ampicacina; conta também com a estreptomina e Canamicina, que são utilizados no tratamento da tuberculose (BAPTISTA *et al*, 2013).

2.3.7 Rifampicina

A rifampicina é uma classe de antibióticos que são inibidores das ARN-polimerase. Atua juntando as cadeias peptídicas de forma não covalente, interferindo no começo do processo de transcrição. A rifampicina é indicada para a lepra (*Mycobacterium leprae*), tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), brucelose (*Brucella sp.*), meningococos (*Neisseira meningitidis*) e na profilaxia de infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b (BAPTISTA *et al*, 2013).

Tabela 1 – Estrutura química dos antimicrobianos.

Categoria	Nome	R	Propriedades
Baixo espectro de ação, sensível a β -lactamases	Penicilina G (4) (benzilpenicilina)		Fraca estabilidade ácida
	Penicilina V (28)		Boa estabilidade ácida
Baixo espectro de ação, resistente a β -lactamases	Meticilina (29)		Fraca estabilidade ácida
	Oxacilina (30)		Boa estabilidade ácida
Ampla espectro de ação, sensível a β -lactamases	R = H ampicilina (31)		Boa estabilidade ácida
	R = OH amoxicilina (32)		
Ampla espectro de ação, anti- <i>Pseudomonas</i> , sensível a β -lactamases	Carbenicilina (33)		Fraca estabilidade ácida
	Ticarcilina (34)		Fraca estabilidade ácida
Espectro de ação estendido	Piperacilina (35)		Uso injetável, ativo frente a <i>P. aeruginosa</i> , atividade aumentada frente a <i>Enterobacteriaceae</i>

Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO, 2010, p. 670.

2.4 PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os mecanismos que envolvem as interações medicamentosas entre os antibióticos e outros fármacos podem ser explicados pela competitividade de diferentes drogas pelas mesmas proteínas plasmáticas e pelo fato de alguns medicamentos inibirem enzimas do citocromo P450, resultando em um aumento da concentração plasmática das drogas a níveis tóxicos para o organismo (PADOIN; COMARELLA; SOLDA, 2018. p. 72).

Tabela 2 - Interações medicamentosas e reações adversas dos antibióticos.

ANTIMICROBIANOS	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	REAÇÕES ADVERSAS
β-lactâmicos Penicilinas Amoxicilina Ampicilina Cefalosporina	Tetraciclina, Eritromicina, Aminoglicosídeos, Sulfonamidas, Contraceptivos orais, Varfarina, Dicumarol e AINEs	Alterações gastrointestinais, nefrotoxicidade, distúrbios da hemostasia, reações de hipersensibilidade e anafilaxia.
Macrolídeos Eritromicina Claritromicina Azitromicina	Digoxina, Varfarina, Midazolam, Contraceptivos orais e Teofilina.	Alterações gastrointestinais, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade, dispneia, distúrbio da hemostasia
Tetraciclina	Antiácidos (hidróxido de alumínio ou magnésio), Contraceptivos orais, Teofilina, Digoxina, Varfarina, Dicumarol e Penicilinas	Alterações gastrointestinais, glossite, pigmentação dentária, nefrotoxicidade, dispneia e distúrbios da hemostasia.

Fonte: Adaptado de PADOIN; COMARELLA; SOLDA, 2018. p. 73-74

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DA PESQUISA

A metodologia aplicada refere-se a uma revisão sistemática, forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados a literatura existente sobre determinado tema, integrando as informações de um conjunto de estudos realizados para o auxílio de investigações futuras (PEREIRA, 2014). Elaborada com artigos científicos publicados em conteúdo digital disponível pelo SciELO, Pubmed, Medline, Google acadêmico e revistas digitais, com datas de publicações entre 2010 a 2020. Contendo as seguintes palavras-chaves: Anticoncepcionais orais, antibacterianos e Interações medicamentosas, registrada no DECs. Abrangem uma pesquisa completa com artigos atualizados de forma que fundamente o embasamento teórico para a realização da pesquisa sistemática.

3.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi desenvolvida através de livros, publicações em revistas e artigos científicos para que seja realizado o referencial teórico, contendo obras dos bancos de dados do *SCIELO*, *Google Acadêmico*, *PUDMED*, *MEDLINE*.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Inicialmente, foi realizada, na literatura virtual, uma varredura de artigos que contenham as palavras-chaves no título, nas palavras chaves do artigo ou no resumo. Para essa varredura primária, foram usados os agentes lógicos em português: “E” e a “OU”; e em inglês “AND” e “OR”, pois se trata de uma busca bilíngue e a maneira de realizar uma junção dos termos/descriptores que foram citados anteriormente, elaborando as mudanças de busca de forma viáveis. Logo após esse primeiro contato com os artigos selecionados, seguiram-se os seguintes critérios.

3.3.1 Inclusão:

Texto disponibilizado na íntegra;
Período de publicação de janeiro de 2010 a junho de 2020;
Publicações bilíngues (português/inglês).

3.3.2 Exclusão:

Publicações disponíveis apenas na forma de resumo;
Publicações repetidas em duas ou mais bases de dados;
Publicações em forma de editoriais e reflexão teórica.

3.4 INSTRUMENTOS DE COLETA E DADOS

3.4.1 Elaboração da pergunta

A pergunta foi elaborada com base na condição de interesse, que se trata da problemática das mulheres que utilizam simultaneamente anticoncepcionais orais e antibióticos.

3.4.2 Busca na literatura

Depois de definir a pergunta, foi efetuada uma pesquisa breve com busca na literatura com os termos descritores na BVS – Biblioteca Virtual em Saúde, para validar as palavras escolhidas. Em seguida, foi realizada uma varredura conforme preconiza o Ministério da Saúde (2014) e descritos no item 3.3.

3.4.3 Seleção de artigos

Para a seleção dos estudos, foi realizada a triagem dos artigos pré-selecionados e, depois, analisou-se quais seriam incluídos e excluídos os que não seguiam os critérios.

3.4.4 Extração dos dados

A síntese de dados seleciona os estudos com os resumos e as conclusões mais lógicas e válidas para o desenvolvimento da pesquisa. A extração de dados foi efetivada de forma que explorasse os estudos adequados e a sua qualidade avaliada para responder conclusivamente à pergunta.

3.4.5 Avaliação da qualidade metodológica

Após os artigos selecionados estarem identificados e separados pelos itens de inclusão da revisão, foram feitas escalas de avaliação para a qualidade do estudo, observando se o estudo selecionado se adapta a revisão sistemática. O método escolhido é o de checklist dos elementos que serão analisados, examinando as metodologias e os resultados dos estudos escolhidos.

3.4.6 Síntese dos dados

Foi utilizada a metanálise para a síntese dos dados, que consiste na soma estatística dos resultados de cada artigo, oferecendo estimativas mais precisas dos resultados.

3.4.7 Apresentação de resultados

Pode ser feita através de tabelas ou gráficos a partir da metanálise produzida.

3.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu por meio da internet, em sites que contivessem artigos científicos. Selecionaram-se trabalhos presentes a partir da terminologia em saúde consultada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Definidos em três descritores, sendo eles tanto em língua portuguesa quanto na língua inglesa:

- Anticoncepcionais Orais / Contraceptives Oral;
- Antibacterianos / Anti-Bacterial Agents;
- Interações Medicamentosas / Drug Interactions.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

A realização da metanálise é a maneira mais refinada de resumir os resultados nos diferentes artigos analisados, com uma soma estatística dos dados obtidos de cada estudo (PEREIRA, 2014). Para um melhor planejamento da pesquisa, relacionou-se alguns níveis a serem analisados, sendo eles resultantes da metanálise de múltiplos estudos clínicos randomizados, estudos individuais, estudos experimentais e quase-experimentais, estudos descritivos ou com abordagem qualitativa, estudos provenientes de relatos de caso ou de experiência e estudos baseadas em opiniões de especialistas. Após a análise da síntese dos dados, foram verificados os dados para a elaboração do referencial teórico, de forma que a apresentação e leitura pudessem ser claras e completas, permitindo ao leitor uma avaliação crítica dos resultados da pesquisa, contendo informações apropriadas e aprofundadas sobre o assunto abordado (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo, por ser uma revisão sistemática, não passou pela avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

3.7.1 Risco e Benefícios

Conta como risco a divulgação de informações não consolidadas ou vazamento de informações não publicadas. Os benefícios são reunião de informações relevantes em um único documento.

3.8 DESFECHO PRIMÁRIO

A pesquisa apresenta informações importantes para o conhecimento sobre as principais interações medicamentosas dos anticoncepcionais orais e os antibióticos.

3.9 DESFECHO SECUNDÁRIO

A presente pesquisa foi encaminhada para apreciação em revistas científicas com os devidos créditos aos pesquisadores associados integrantes do projeto.

3.10 FINANCIAMENTO

Os custos financeiros do projeto apresentado foram de total responsabilidade do pesquisador associado. A Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN) disponibilizou o seu acervo bibliográfico, orientadora, banca examinadora e preparação didática disciplinar na realização da construção da pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram pré selecionados 8.872 artigos, sendo eles do período de 2010 a 2020, nas bases de dados SCIELO, MEDLINE, PUBMED e Google Acadêmico, respectivamente, 2, 10, 10 e 8.850 artigos de cada base de dados. Os resultados estão apresentados nos gráficos 1 e 2. Após avaliar detalhadamente os critérios de exclusão e inclusão, 8.866 foram excluídos pela revisão da leitura do título e resumo dos artigos. Foram encontrados 3 artigos duplicados e 19 com potencial elegível, como é mostrado no fluxograma (Figura 3). Apenas 6 artigos se mostraram compatíveis com a pesquisa.

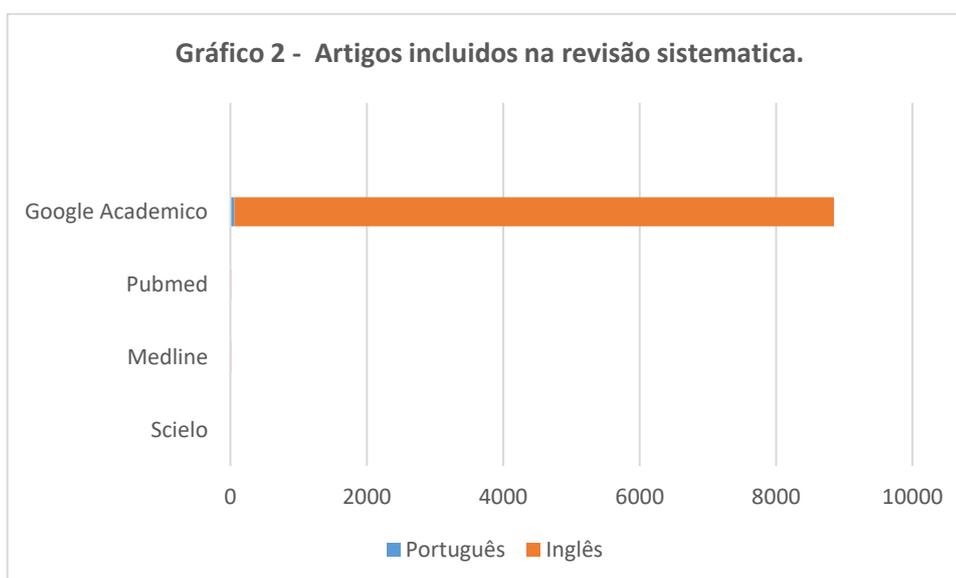
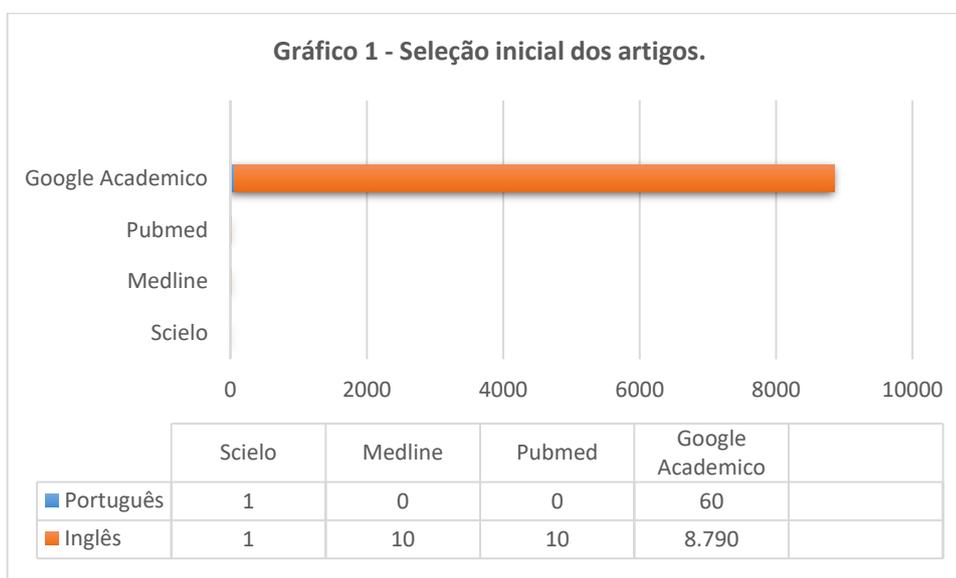
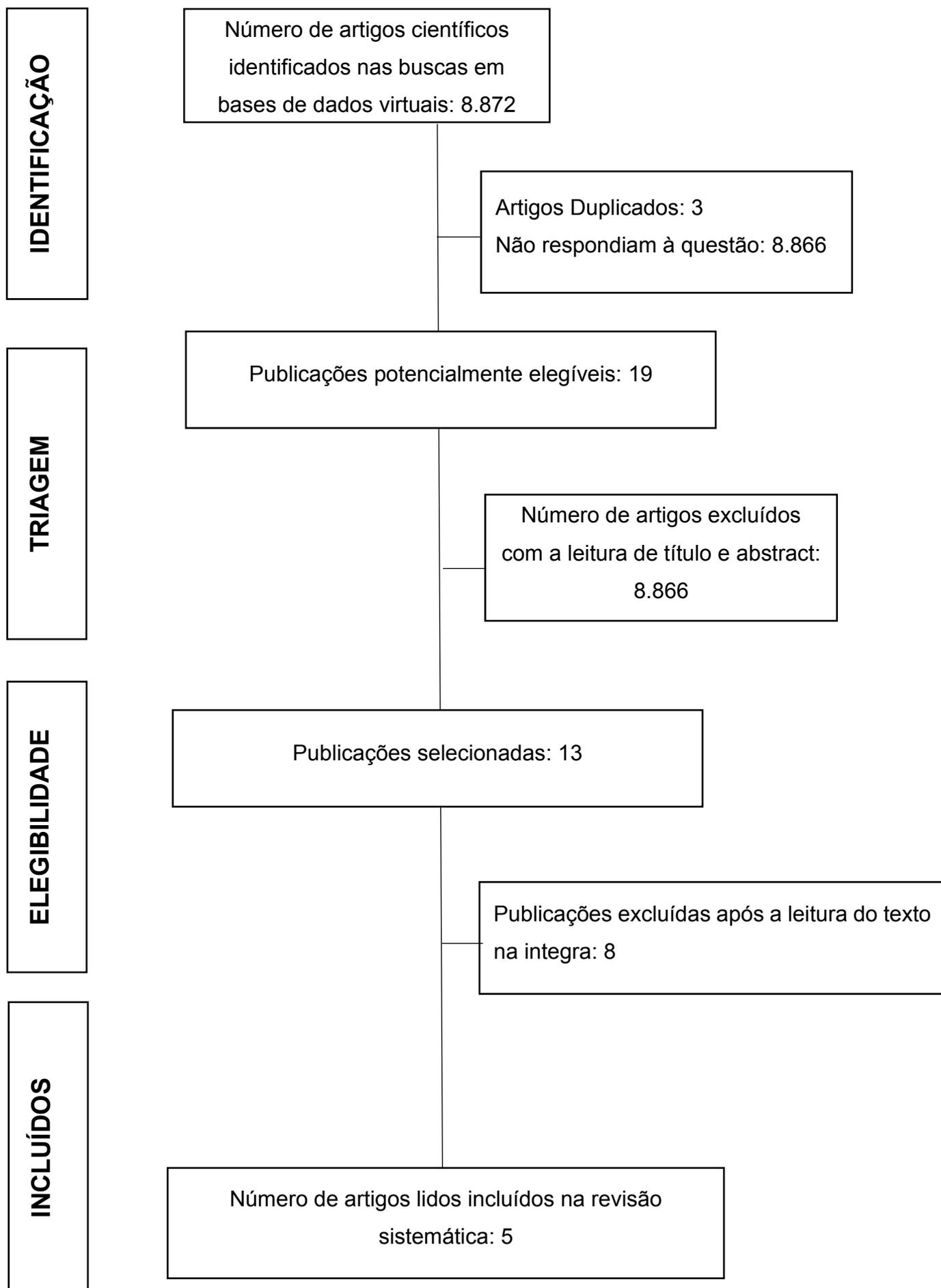


Figura 5. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática.



Quadro 3 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Autores	Ano de publicação	Titulo	Aspectos metodológicos	Resultados	Conclusões
DOS SANTOS, M. V, et al.	2012	A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos.	Revisão descritiva, foram utilizadas as bases de dados: Medline, Lilacs, SciELO. O critério adotado para a seleção dos trabalhos incluiu: somente aqueles provenientes de estudos clínicos, randomizados, controlados, metanálises e revisões, sem limitação de data, nos idiomas inglês e português e com abstract disponível.	Foram levantados 181 artigos, tendo sido selecionado 31 trabalhos pelo critério adotado. Os trabalhos encontrados foram divididos em dois grupos: 18 relacionados a pesquisas farmacocinéticas 5,9-23 e 5 estudos de relatos clínicos sobre o resultado da interação entre CO e ATB24-27.	De acordo com as pesquisas farmacocinéticas, a rifampicina induz a atividade enzimática hepática, diminuindo a eficácia contraceptiva. Embora estudos farmacocinéticos com outros ATB não tenham apoiado a perda da eficácia, alguns autores postularam a existência de um subgrupo de mulheres com risco mais elevado de falha contraceptiva; por não ser possível identificá-las e pelas sérias consequências de uma gravidez indesejada, uma advertência para o uso de outro método contraceptivo é aconselhada.

DUTRA, R. L., et al.	2013	Estudo da interação medicamentosa entre anticoncepcionais e antibióticos em alunas da FESSC	<p>Pesquisa exploratório descritivo de abordagem qualitativa. Foram convidadas todas as alunas em idade reprodutiva, estudantes da 8ª fase do curso de farmácia e 2ª fase do curso de nutrição do Centro Universitário Estácio de Sá de Santa Catarina, que fazem uso de qualquer tipo de anticoncepcional, e que neste período em algum momento fizeram uso de antibióticos. Ao final, participaram 15 alunas do curso de Nutrição e 8 alunas do curso de Farmácia, totalizando 23 alunas.</p>	<p>A idade estimada foi de 18 a 42 anos (média de 24 anos); alunas com idades entre 14 a 21 anos tiveram sua 1ª relação sexual; ao responder o questionário sobre se tiveram acompanhamento o médico, 20 alunas responderam sim e 3 alunas não, entretanto, ao saber sobre a interação medicamentosa, 17 alunas responderam sim e 6 alunas não. 77% responderam que usaram antibióticos durante o período de uso de anticoncepcional.</p>	<p>Nesta pesquisa foram observados que 77% das alunas utilizaram os dois medicamentos em conjunto, porém por algum motivo não relataram gravidez ou aborto, que provavelmente deverá ter ocorrido, ou o tipo de antibiótico utilizado não faz interação medicamentosa.</p>
----------------------	------	---	---	---	--

SIMONNOS , K. B., et al.	2018	Interações medicamentosas entre antibióticos não rifamicina e contracepção hormonal: uma revisão sistemática.	Incluimos ensaios, estudos de coorte e de caso-controle que abordam as taxas de gravidez, resultados farmacodinâmicos ou farmacocinéticos (PK) quando HC e rifamicinas foram administrados juntos ou separados. Dos 7291 registros originais identificados, 11 preencheram os critérios de inclusão após revisão, independente de dois autores. Coleta e análise de dados: Dois autores.	Os resultados são relatados descritivamente. Resultados principais. Os estudos abordaram apenas os anticoncepcionais orais combinados (AOC) e nenhum relatou taxas de gravidez. A qualidade variou de boa a ruim. A rifampicina aumentou a frequência de ovulação em dois de quatro estudos e reduziu a exposição a estrogênio e / ou progestina em cinco estudos.	Nenhum estudo avaliou o risco de gravidez ou HCs não orais. Os resultados de farmacocinética e ovulação apontam uma interação medicamentosa clinicamente preocupante entre COCs e rifampicina e, em menor grau, rifabutina.
-----------------------------	------	---	--	--	---

<p>HOFFMAN N, K. et al.</p>	<p>2015</p>	<p>Contraceptivos orais e antibióticos. Um estudo transversal sobre o conhecimento dos pacientes na prática geral.</p>	<p>No âmbito do estudo APRES, 20 GPs austríacos foram propositalmente selecionados de uma rede de pesquisa de GP e foram solicitados a recrutar 200 pacientes cada. A coorte de pacientes foi solicitada a preencher um questionário. A análise subsequente incluiu estatística descritiva, testes estatísticos e modelos de regressão logística.</p>	<p>No geral, 3.280 questionários podem ser usados para análise. Destes, 29,7% (n = 974) dos pacientes reconheceram a consciência da interação dos antibióticos com os ACOs. Mulheres com idade inferior a 46 anos reconheceram essa interação em 52,3% dos casos. Associações positivas para a crença em uma interação existente em mulheres foram identificadas com a idade (OR 2,2) e a leitura das bulas (OR 1,6). Além disso, a crença foi reconhecida em homens com base na idade (OR 2,5) e educação superior (OR 2,0). A principal fonte de informação sobre antibióticos foi o clínico geral (55,9%).</p>	<p>Menos de um terço de todos os participantes e metade das mulheres em idade reprodutiva reconheceram uma interação entre antibióticos e ACOs. Visto que o GP é a principal fonte de informação, esta descoberta mostra um grande potencial para transferência de conhecimento dentro do ambiente de atenção primária à saúde. Uma estratégia multifacetada é necessária tanto na população quanto no nível de GP para melhorar a conscientização e abordar essas lacunas educacionais.</p>
---------------------------------	-------------	--	---	---	--

SENGWEE, T., et al.	2011	Antibióticos e falha de anticoncepcionais orais - um estudo de caso cruzado.	Estudo de caso cruzado de 1330 casos de falha de COC entre 17.721 mulheres do Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (1997-2008) e entre 25.941 mulheres do National Birth Defects Prevention Study (NBDPS, 1997-2005). Odds ratios auto-pareados (ORs) e intervalos de confiança de 95% (ICs) foram estimados, comparando o uso de antibióticos entre as 4 semanas antes da concepção ("período do caso") e as 4-8 semanas antes da concepção ("período de controle") usando regressão logística. Uma análise caso-tempo-controle foi conduzida usando não usuárias de AOCs com gravidez não planejada como controle.	Para os dados combinados, o OR auto-pareado foi 1,08 (IC 95%: 0,63-1,84) e o OR caso-tempo-controle foi 1,12 (0,63-1,98) para antibióticos em geral. Os resultados não diferiram significativamente e quando ajustados para características que podem variar entre o caso e o período de controle. No entanto, entre os casos de falha de COC do NBDPS, permitir um intervalo de 1 mês entre o período de caso e controle resultou em um OR auto-correspondente de 1,45 (0,85-2,50) e um OR de caso-tempo-controle de 1,55 (0,86-2,79) para antibióticos em geral.	Não encontramos associação entre o uso concomitante de antibióticos e o risco de gravidez interrompida entre usuárias de COC. No entanto, devido ao poder limitado e aos potenciais efeitos colaterais, os achados deste estudo não podem descartar um risco elevado de falha do COC entre usuárias de antibióticos.
---------------------	------	--	---	--	--

O estudo de Santos (*et al.*,2012) se trata de uma revisão descritiva que apresenta artigos em que a interação medicamentosa entre o CO e ATB (Antibiótico) acontece de forma rara, mas não são descartadas as interações. Supõe-se que a taxa de gravidez reflete no percentual normal de falha do CO. Outra convicção seria que o estrógeno pode ser reduzido, mas o de progesterona permanece apropriado para

ação contraceptiva. Afirma, por fim, que a rifampicina diminui a ação do ACO por introduzir atividades das enzimas hepáticas.

Dutra (*et al.*, 2013), realizou uma série de questionários com alunas do Centro Universitário Estácio de Sá de Santa Catarina. Quando questionadas sobre a interação medicamentosa entre CO e ATB, três responderam não ter conhecimento sobre o assunto, nove falaram que conhecem e apenas uma não respondeu. 77% das alunas afirmaram que já utilizaram o ATV durante o período de uso do ACO. Retratou-se que as bases farmacológicas das interações dos ATB constituem possíveis mecanismos que levam à diminuição do CO, podendo-se citar a redução da flora intestinal bacteriana causada pelos ATB, culminando na elevada excreção fecal e urinária decorrente do uso do CO.

Outra possibilidade seria a de que ocorre uma redução das bactérias que hidrolisam o conjugado do Etinil Estadiol, que impede que o estrógeno seja reabsorvido nas células intestinais, levando a uma interação na farmacocinética, pois o ATB interfere na biotransformação de outra droga, como o CO. Houve uma interação medicamentosa com uma das alunas, que fez uso do curso de nutrição e que engravidou ao utilizar o CO dois ATB no período de tratamento dentário e de furúnculo, sendo respectivamente azitromicina e amoxicilina.

Simonnos (*et al.*, 2018) realiza uma revisão sistemática onde foram analisados 11 artigos que preencheram os critérios de inclusão. Quatro estudos revelam ovulação no período do uso concomitante da rifampicina e/ou rifabutina com COC. Nenhuma mulher ovulou apenas fazendo o uso do CO, mas cerca de 50% ovularam durante o tempo de tratamento da rifampicina. Três estudos relataram que o hormônio do COC com rifampicina causava reduções na exposição do estrogênio e/ou progesterona. Dois artigos compararam tanto a rifampicina quanto a rifabutina em associação aos ACO; a rifampicina resultou em maiores mudanças nos níveis de estrógeno ativo do que a rifabutina. Um único estudo cruzado analisou 28 usuárias saudáveis do COC antes e durante o tratamento com rifabutina ou rifampicina e evidenciaram que ambos causam diminuição do estrógeno, mas que a redução é maior na rifampicina do que no tratamento com rifabutina. Um estudo com 6 mulheres saudáveis analisou o uso da rifampicina em dose única com e sem COC simultâneos, ressaltando-se que nos dois ciclos ambos permaneceram inalterados. Os estudos

publicados demonstram interações medicamentosa entre COC e rifampicina ou rifabutina, mas nenhum estudo analisou as taxas de gravidez.

Hoffmann (*et al.*, 2015) conduziu um estudo complementar ao projeto europeu APRES, que se trata de um estudo transversal que durou de novembro de 2010 até julho de 2011, incluindo participantes do sexo feminino e masculino. O estudo mostra que menos de um terço de todos os participantes, 29,7%, possui conhecimento sobre a interação entre ATB e ACO. O artigo recomenda informar às usuárias das pílulas sobre o potencial de interação com ATB, aconselhando a encorajar as pacientes a procurar outros métodos de contracepção durante o uso a antibioticoterapia.

Sengwee (*et al.*, 2011) produziu um estudo de caso cruzado onde foram registrados 1.330 casos de falha de COC entre 17.721 mulheres do Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (1997-2008) e 25.941 mulheres do National Birth Defects Prevention Study (NBDPS, 1997-2005). A falha do COC teve prevalência de uso de ATB de 3,6% durante as 4 semanas antes da data de concepção, período do caso, e 3.9% durante as 4-8 semanas anteriores à data da concepção, período de controle. Amoxicilina e ampicilina foram os antibióticos mais utilizados e uma duração média de 14 dias.

Os ATB de amplo espectro podem bagunçar a flora bacteriana intestinal, levando a uma baixa reabsorção intestinal de COCs e uma redução nos níveis circulantes do estrogênio necessário para alcançar a contracepção esperada. Outros mecanismos incluem a interferência da absorção no uso contaminante do ATB e COCs, como aumento na excreção, alterações na ligação às proteínas plásticas, e no caso da rifampicina causa uma indução da enzima microsomal hepática.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo em questão serviu para evidenciar que ocorre o risco de gestação indesejada, quando a usuária de COC faz uso simultâneo com ATB. A pesquisa realizada apresentou resultados, apresentando que os ATB perturbam a flora bacteriana intestinal, levando a uma não reabsorção do estrogênio ativo, consequentemente evitando o nível circulante dos COCs. Não há evidências de que os contraceptivos que possuem apenas a progesterona sofrem interação medicamentosa com os ATB, visto que as minipílulas não são absorvidas na flora intestinal. Há indícios de que a rifampicina se caracteriza com o ATB que leva a uma indução da enzima microsomal hepática, evitando que o etinilestradiol seja biotransformado. Além da rifampicina, estudos relevam que a amoxicilina e a ampicilina, macrolídeos e sulfonamidas também causam interações medicamentosas.

É nítido notar que não há muitos estudos na íntegra, sendo um tema pouco abordado, o que torna esse estudo mais relevante, visto a escassez de pesquisas. Os médicos e profissionais odontológicos devem aconselhar as pacientes do sexo feminino sobre o uso concomitante dos ATB e COCs, para a paciente buscar outro meio de contracepção.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A.P. F.; ASSIS, M. M. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais. **Rev. Eletrôn.** Atualiza Saúde. Salvador. 2017.
- AZEVEDO, S. M. M. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos**. 2014. Tese de Doutorado. Porto, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf> Acesso em: 05 maio 2020.
- BRANDT, G. P.; RODRIGUES, A. P.; BURCI, L. M. **Conhecimentos de usuárias de anticoncepcionais orais acerca de hábitos e interações medicamentosas em uma unidade básica de saúde**. Faculdade Herrero, Curitiba, 2016. Disponível em: <<http://revistas.ufpr.br/academica/article/view/50667/31866>>. Acesso em: 5 maio. 2020.
- BAPTISTA, M. G. F. M. *et al.* **Mecanismos de resistência aos antibióticos**. 2013. Dissertação de Mestrado. 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde sexual e saúde reprodutiva. **Ministério da Saúde**, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- CARVALHO, J. F. Efeito de antibiótico vetorizado com nanopartículas magnéticas para tratamento da infecção por *Staphylococcus aureus* multirresistente. 2019. 96f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.
- CORRÊA, Elisabete Míriam de Carvalho; ANDRADE, Eduardo Dias de; RANALI, José. Efeito dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**, v. 12, n. 3, p. 237-240, 1998.
- DESGESTREL [bula de medicamento na Internet]. Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu. **Hortolandia**: Germed Farmacêutica LTDA. Ago. 2019. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp> Acesso em: 20 maio 2020.
- DUARTE, S. M. da Silva; *et al.* Revisão Sistemática da Resistência e Farmacodinâmica de Antibióticos/Systematic Review of Resistance and Pharmacodynamics of Antibiotics. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 10, p. 21476-21489, 2019.
- FREITAS, Isadora Herondina Santos de; *et al.* **Uso de anticoncepcionais orais e o papel do farmacêutico na dispensação**: elaboração de um roteiro de dispensação. Cuité/PB, 2015. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/9035/1/ISADORA%20HER>

ONDINA%20SANTOS%20DE%20FREITAS%20-%20TCC%20FARM%20c3%81CIA%20%202015.pdf> Acesso em: 05 maio 2020.

GONÇALVES, B. S.; GOMES, G. M. Consequências decorrentes do uso prolongado de Contraceptivos Medicamentosos: Uma Revisão Bibliográfica. **Id on Line Rev. Mult. Psic.**, vol.13, n.45 suplemento 1, p. 90-101. 2019.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

HOFFMANN, Kathryn *et al.* Oral contraceptives and antibiotics. A cross-sectional study about patients' knowledge in general practice. **Reproductive Health**, v. 12, n. 1, p. 43, 2015.

KATIZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica: Farmacocinética e farmacodinâmica: dosagem racional e o curso do tempo de ação dos fármacos**. 13. ed. AMGH. Porto Alegre, 2017. Disponível em: <[https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=rswDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA41&dq=\(HOLFORD,+NICHOLAS,+2017\)+Rela%C3%A7%C3%A3o+doseefeito&ots=WM9tjMU-o-&sig=NKAqtKD7mJZnq19q-iMQF9R52Q#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=rswDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA41&dq=(HOLFORD,+NICHOLAS,+2017)+Rela%C3%A7%C3%A3o+doseefeito&ots=WM9tjMU-o-&sig=NKAqtKD7mJZnq19q-iMQF9R52Q#v=onepage&q&f=false)>. Acesso em: 21 ago 2020.

KOOPMANS, Petra C.; BOS, Jens HJ; DE JONG VAN DEN BERG, Lolkje TW. Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 21, n. 8, p. 865-871, 2012.

MORAES, TC; VICENTINI, CB; BERGAMASCHI, CC; RAMACCIATO, JC; MOTTA, RHL. Reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antimicrobianos. **Braz J Periodontol**. 2013.

NORESTIN [bula de medicamento na internet]. Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. **Taboão da Serra**: Biolab Sanus. Mar. 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp> Acesso em: 25 maio 2020.

PADOIN, K; COMARELLA, L; SOLDA, C. Medicamentos comumente prescritos na odontologia e suas principais interações medicamentosas: revisão de literatura. **Journal of Oral Investigations**, v. 7, n. 1, 2018.

PEREIRA, M. G. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. **Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília, 2014.

SANTOS, V. G. A importância da orientação farmacêutica às pacientes que fazem uso concomitante de anticoncepcional e antibiótico da classe das quinolonas. **Revista Ceciliana**, p. 86-89, 2012. Disponível em: <<http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/57/51>>. Acesso em: 4 maio 2020.

SANTOS, S. L. F dos. *et al.* O PAPEL DO FARMACÊUTICO ENQUANTO PROMOTOR DA SAÚDE NO USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 6, n. 1, p. 79-88, 2017.

SILVA, L. M. S.; ROCHA, M. R. Interações medicamentosas dos anticoncepcionais com outros fármacos. **Centro de pós-graduação Oswaldo Cruz**. Ano 3, n.9, 2016.

SILVA, N. C. S. *et al.* Interações Medicamentosas Com Contraceptivos Hormonais Orais. **Única Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2017.

SILVA, Cristiane Vanessa da. **Histórias de utilização de pílulas anticoncepcionais no Brasil, na década de 1960**. Dissertação (Mestrado em Ciências)-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/25248/2/cristiane_silva_iff_mest_2017.pdf> Acesso em: 25 maio 2020.

SIMMONS, K. B., *et al.* "Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review." **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 2018.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf>. Acesso em: 15 de abr.

SOUZA, R.B.; ANDRADE, F.A. Efeitos do uso prolongado de contraceptivos hormonais. *In: VI Mostra De Produção Científica Da Pós-Graduação Lato Sensu Da Puc Goiás*. Goiânia, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 21 de outubro de 2011.

STECKERT, A. P. P.; NUNES, S. F.; ALANO, G. M. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. **Arq. Catarin Med**. Santa Catarina, 2016.

TOH, S; MITCHELL, AA; ANDERKA, M; DE JONG-VAN DEN BERG, LT; HERNÁNDEZ-DÍAZ, S. **Estudo Nacional de Prevenção de Defeitos Congênitos. Antibióticos e falha dos anticoncepcionais orais - um estudo de caso cruzado. Contracepção**. 2010.