

# Interação medicamentosa pertinente a fármacos antibióticos e agentes anticoncepcionais femininos

*Drug interaction relevant to antibiotic drugs and female contraceptive agents*

Thamires C. C. Turcato<sup>1</sup>

Milena A. Tonon Correa<sup>2</sup>

## Resumo

Os agentes anticoncepcionais femininos são fármacos introduzidos à metodologia de contracepção feminina, através da combinação de hormônios sexuais femininos com uma configuração sintética. Os antibióticos, por sua vez, são substâncias com valência de inibição do crescimento e degradação de diferentes gêneros e espécies de micro-organismos. Em ocasiões de administração concomitante aos contraceptivos, elevam a incidência de interação medicamentosa ocasionando falha terapêutica. Desta forma, os contraceptivos vêm perdendo sua eficácia decorrente deste evento, necessitando elucidação e esclarecimento; em meio a esta associação de fármacos, o presente estudo tem como propósito ponderar a existência destas interações frente às classes de fármacos antibióticos.

**Palavras-chave:** Agentes anticoncepcionais femininos, Citocromo P-450 CYP3A4, Fármacos antibióticos, Indução enzimática, Interação medicamentosa antibiótico e contraceptivo oral.

## Abstract

The female contraceptive agents are drugs which are introduced to the female contraception methodology through the combination of female sex hormones with a synthetic configuration. Antibiotic drugs in turn, are substances with growth inhibition valence and degradation of different genres and species of microorganisms. And when they are administered along with contraceptives they raise the incidence of drug interaction causing therapeutic failure. Therefore, contraceptives have been losing their effectiveness due to this event that needs elucidation and clarification; amidst that drug association the aim of this study is to ponder the existence of these interactions considering the antibiotic drugs classes.

**Key-words:** Female contraceptive agents, Cytochrome P-450 CYP3A4, Antibiotic drugs, Enzyme induction, Drug interaction antibiotic and oral contraceptive.

## Introdução

Os agentes anticoncepcionais femininos, usualmente conhecidos como pílulas anticoncepcionais, são constituintes de um método de contracepção reversível e efetivo. Esses são mundialmente utilizados por aproximadamente 70 milhões de mulheres. Estes fármacos dispõem de outros benefícios, como a redução da incidência de cistos ovarianos, neoplasia ovariana, endometrial e mamária benigna; diminuição na incidência de doença inflamatória pélvica (DIP) e gestação ectópica

---

<sup>1</sup> Acadêmica do 10º termo do curso de Farmácia no Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba-SP.

<sup>2</sup> Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Ciências da Universidade de São Paulo (USP) e Docente no Centro Universitário Católico Unisalesiano Auxilium de Araçatuba-SP.

(tubária); atenuação dos sintomas pré-menstruais, dismenorreia e endometriose; e diminuição do fluxo sanguíneo menstrual [1,2].

As pílulas anticoncepcionais são encontradas no mercado sob diferentes tipos e classificações. As pílulas combinadas são delineadas pela combinação hormonal entre estrogênio e progesterona. As minipílulas, são compostas somente por progesterona. As dosagens das pílulas combinadas, compreendem classificação por monofásicas, bifásicas e trifásicas. As pílulas monofásicas, bifásicas e trifásicas incorporam comprimidos ativos com composição hormonal sintética semelhante (estrogênio e progesterona), em que normalmente, estão sob proporções distintas na composição. As trifásicas diferem-se pela subdivisão em 3 comprimidos ativos, compostos pelos mesmos hormônios esteroides porém sob proporções diferentes. As pílulas de progestina (minipílulas) contêm dosagem hormonal de progesterona muito baixa quando em comparação aos contraceptivos orais combinados citados anteriormente [1,3,4,5].

A efetividade de um fármaco pode ser alterada pela presença competitiva ou não de outro agente. A este evento atribui-se interação medicamentosa. A administração concomitante entre dois fármacos, pode levar ao antagonismo, sinergismo ou potencialismo destas substâncias, elevando ou reduzindo a toxicidade e/ou efeito terapêutico. Eventualmente, quando dois fármacos passam por administração concomitante, estes podem atuar de modo independente ou interagirem entre si, resultando na elevação ou diminuição do efeito terapêutico esperado. O desfecho do evento de interação pode ser nocivo, interferindo na eficácia de determinado fármaco, na velocidade de absorção, na distribuição, biotransformação, excreção, concentração máxima sérica, meia-vida, etc [6].

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a incidência das interações medicamentosas em pacientes que utilizam vários medicamentos concomitantes, oscila de 3 a 5% e podem alcançar até 20% ou mais para pacientes cujo uso excede de 10 a 20 medicamentos. Estas, podem ser classificadas frente ao princípio de ocorrência, sendo: interações farmacocinéticas, interações farmacodinâmicas, interações de efeito e interações farmacêuticas [7].

A existência de interações medicamentosas frente aos agentes anticoncepcionais femininos é argumentada com base nas taxas de sucesso e insucesso contraceptivo durante o período de administração. Se utilizados de maneira

correta, sua taxa de sucesso tem proximidade aos 99,9% em contracepção. Em casos excepcionais de administração errônea, a taxa de insucesso pode ser quantificada em 1 a 3%, independente de fatores externos como a associação a outros fármacos; com relação à interação farmacoterapêutica, esta pode representar até 8%. Variáveis como erros de administração e interações medicamentosas, estão interligadas ao evento de ineficácia, ambos eventos que favorecem a alteração da efetividade contraceptiva [1,2,3,8,9].

Os fármacos antibióticos situam-se entre as mais cruciais descobertas terapêuticas do século XX, com valência de inibição do crescimento e/ou destruição de micro-organismos, interferindo nas diferentes atividades da célula bacteriana. Neste contexto, constituem uma classe de fármacos altamente empregada na terapêutica, tornando-se foco de discussão sobre sua interação com agentes anticoncepcionais femininos. Dentre os principais exemplos de fármacos temos as penicilinas ( $\beta$ -lactâmicos), aminoglicosídeos, macrolídeos, tetraciclina, anfenicóis e rifamicinas [15,16].

Considerando a ampla empregabilidade destes agentes farmacológicos em ocasiões de administração concomitante, o presente estudo tem como propósito ponderar a existência ou não de interação medicamentosas entre agentes anticoncepcionais femininos e fármacos antibióticos e os possíveis mecanismos que levam a esta interação.

## **Metodologia**

A metodologia aplicada ao presente estudo consiste na realização de uma revisão de literatura sistemática, constituída de artigos científicos publicados nos meios especializados, monografias e dissertações, conteúdo digital disponível pelo Google Acadêmico e Bireme (identificados pelas palavras-chave Agentes anticoncepcionais femininos, Citocromo P-450 CYP3A4, Fármacos antibióticos, Indução enzimática, Interação medicamentosa antibiótico e contraceptivo oral) que abrangem uma pesquisa alicerçada por publicações atualizadas de forma a consolidar a existência e possibilidade de interações medicamentosas e assim evidenciá-las.

## **Agentes anticoncepcionais femininos**

A contracepção ou anticoncepção é definida como um conjunto de metodologias que caracterizam a contenção de modo reversível da fertilização de um óvulo por um microgameta, ou quando fertilizado, o impedimento do processo de nidação do óvulo. Atualmente, existem numerosos métodos de contracepção feminina. Devido a várias evoluções nos aspectos técnico-científicos e farmacológicos [1,10].

Os hormônios sexuais femininos, estrogênio e progesterona, são produzidos para o controle do ciclo menstrual, controle da ovulação, controle do crescimento, desenvolvimento e das funções de tecidos. Além disso, para o auxílio das funções reprodutivas e regulação do metabolismo.

Analisando a composição dos agentes anticoncepcionais femininos, estes são compostos por hormônios sexuais, porém, com configuração sintética e quando aplicável, são administrados através de método combinado, que consiste na administração por via oral da associação do estrógeno e progestágeno, ou então contendo uma única composição (pílula contendo somente estrógeno ou progestágeno) [1,10,11].

Localizada no cérebro, a glândula hipofisária produz o hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH), responsáveis pela estimulação da produção de estrogênio e progesterona nas gônadas (ovários). Esses hormônios oscilam ao decorrer do período e podem então induzir a produção dos hormônios sexuais submetendo ao período ovulatório [1,3,4,10].

Nos primeiros dias do ciclo há baixa concentração hormonal em que sob o estímulo dos hormônios FSH e LH, os folículos ovarianos aumentam e desenvolvem-se rapidamente. Posteriormente, apenas um folículo atinge a fase de maturação e ocorre liberação deste óvulo maduro. Estes folículos maduros darão início a secreção de estrogênio, hormônio que é responsável pelo espessamento do endométrio. Aproximadamente no 14º dia do ciclo, os hormônios FSH, LH e o estrogênio atingem uma máxima concentração plasmática, em particular, a elevação na concentração de LH é substancial para que o folículo se rompa e haja liberação do óvulo maduro, isto é, dê início ao período ovulatório [1,3,9,10,12].

Na administração dos agentes anticoncepcionais femininos, as doses dos hormônios sintéticos são absorvidas pelo organismo, levando à supressão da

produção hipofisária de FSH e LH, desta forma, o desenvolvimento dos folículos ovarianos é interrompido, impedindo a maturação dos mesmos [1,2,3,9,10,12,13].

A farmacodinâmica dos contraceptivos orais combinados, ocorre pela inibição da ovulação por meio de bloqueio da liberação de gonadotrofina hipofisária (GnRH). Posteriormente, modificam o muco cervical, espessando-o e tornando-o hostil à migração dos microgametas; estes resultam também na indução de alterações endometriais, modificando a contratilidade das tubas uterinas e resposta as GnRH.

As minipílulas atuam primariamente sobre o muco cervical, tornando-o inóspito aos microgametas, naturalmente impedindo a implantação através da ação do progestágeno sobre o endométrio, motilidade e secreção das trompas falopianas. A inibição pelo uso da pílula composta por progestágeno é vista como volúvel e seu efeito contraceptivo é menos confiável que o dos contraceptivos orais combinados, devido a frequentes ocorrências de distúrbios da menstruação, como por exemplo, a tendência ao *spotting* (sangramento intermenstrual) [1,10].

Em relação à farmacocinética das pílulas hormonais, estas sofrem absorção pelo trato gastrointestinal e são liberadas na corrente sanguínea. Estes compostos então, através da circulação sanguínea, são direcionados ao fígado para realização da metabolização do fármaco. Aproximadamente, 50% do estrogênio disposto é biotransformado em outros compostos, os conjugados sulfatados e glucuronídeos, com nenhuma atividade farmacológica e contraceptiva. Estes, difundem-se à bile e são encaminhados novamente ao trato gastrointestinal. Parte é excretada pelas fezes e outra parte sofre a ação de hidrólise pelas enzimas descendentes da microbiota intestinal. Como produto desta reação enzimática, dispõe-se o estrogênio na forma ativa, que possibilita a reabsorção, estabelecendo-se o ciclo entero-hepático, e condiciona o aumento do nível hormonal circulante, para então garantir a eficácia do efeito contraceptivo [2,8].

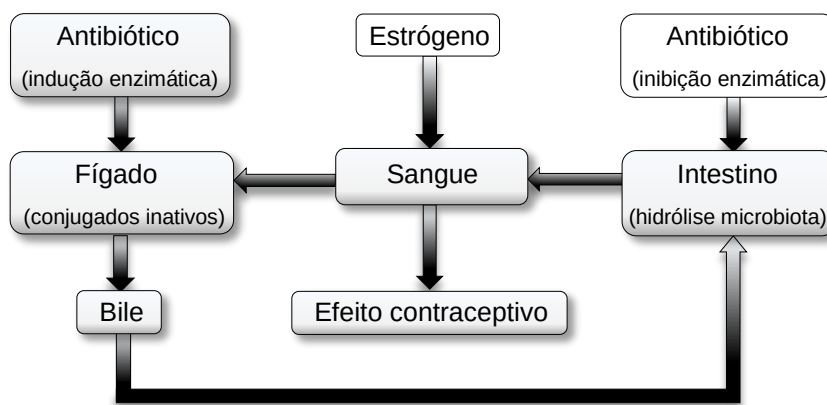


Figura 1 – Metabolismo dos contraceptivos orais e prováveis mecanismos de interação com antibióticos.

Fonte: Corrêa, Andrade e Ranali [2].

### Fármacos antibióticos

O mecanismo de ação dos fármacos antibióticos é dependente do tipo de micro-organismo identificado no estado clínico. A classificação destes fármacos, determina-se a partir de variáveis propostas, como por exemplo: os tipos de micro-organismos susceptíveis; origem dos antimicrobianos; atividade antibacteriana; mecanismo de ação – alteração de parede celular, alteração de membrana citoplasmática, interferência na replicação cromossômica, inibição da síntese proteica, e inibição metabólica – e espectro de ação.

As principais classes de antibióticos aplicadas ao uso clínico são as penicilinas, aminoglicosídeos, macrolídeos, tetraciclina, anfenicóis, lincosamidas, rifamicinas e antibióticos sintéticos, como as sulfonamidas, quinolonas e oxazolidinonas. Estes fármacos correspondem à segunda classe de substâncias mais administradas, devido a sua larga escala de prescrição em atendimentos ambulatoriais, sendo responsável por 20 a 50% das despesas hospitalares, e também em situações como a automedicação [9,14,15,16].

As penicilinas atuam através da inibição irreversível da transpetidase, responsável pela catalisação da reação de transpeptidação entre as cadeias de peptideoglicana da parede celular bacteriana. Os principais exemplos dessa classe são ampicilina e amoxicilina. Aminoglicosídeos, são agentes direcionados ao efeito bactericida devido à ligação específica à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos, resultando em bloqueio do movimento ribossomal ao longo do mRNA e progressivamente interrupção da síntese proteica. Exemplos de fármacos são

estreptomicina e amicacina. Os macrolídeos, como azitromicina e eritromicina, possuem propriedade bacteriostática por meio da ligação com o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, resultando em interferência na elongação da cadeia peptídica mediante o processo de translação e bloqueio da biossíntese proteica bacteriana (as lincosamidas possuem mecanismo similar aos macrolídeos). A classe dos anfenicóis, integram atividade bacteriostática pela ligação à subunidade 30S e posterior inibição do movimento ribossomal ao longo do mRNA (provável inibição da peptidil transferase), um exemplo dessa classe é o cloranfenicol. As tetraciclinas, são responsáveis pela inibição da síntese proteica através da ligação com a subunidade 30S ribossomal, desencadeando bloqueio na ligação do aminoacil-tRNA (bloqueio no alongamento da cadeia proteica e liberação de proteínas). São exemplos dessa classe doxiciclina e minociclina [14,15,16,17].

A rifampicina em particular, é um fármaco de amplo espectro de atuação pertencente à classe das rifamicinas. A rifamicina B por sua vez, é classificada como um inibidor de RNA polimerase, que é capaz de bloquear o processo de transcrição bacteriana, inibindo a síntese de RNA e cessando a síntese de proteínas bacterianas [1,17].

### **Interação medicamentosa entre agentes anticoncepcionais femininos e fármacos antibióticos**

A interação entre os agentes anticoncepcionais femininos e fármacos antibióticos, explica-se resumidamente pela interação farmacocinética durante a etapa de biotransformação do fármaco, compreendida pela mudança dos valores cinéticos. No caso dos antibióticos, a interação ocorre por mecanismo de biotransformação; mais especificamente pela indução enzimática relacionada com o Citocromo P-450 CYP3A4, que possui especificidade para uma ampla variedade de compostos lipofílicos que incluem os esteroides, e tem importância clínica devido a sua capacidade de metabolizar fármacos antibióticos. Deduz-se também, a possibilidade de interação pelo aumento da excreção fecal do contraceptivo oral (CO), devido à redução da microbiota intestinal proveniente da ação dos antibióticos [3,6,15].

Essa diminuição da eficácia dos CO é embasada na ação dos antibióticos sobre a microbiota intestinal residente – durante o processo de metabolização do fármaco –

destruindo-a, e conseqüentemente, suprimindo as reações enzimáticas necessárias para liberação da forma ativa do estrogênio durante a circulação entero-hepática, e acarretando a diminuição dos níveis hormonais circulantes.

Esta teoria não se aplica às pílulas que contêm apenas progestágeno quando utilizadas concomitantemente aos fármacos antibióticos, isto devido à factibilidade dos metabólitos inativos deste hormônio não serem difundidos à bile para hidrólise em progesterona ativa. Possivelmente, a aceleração do metabolismo hepático é um tipo de elucidação cabível a este composto [2,8].

Os fármacos antibióticos e agentes anticoncepcionais femininos são metabolizados pela mesma subfamília de enzimas (CYP), como consequência há redução gradativa da eficácia. É de suma importância, evidenciar o sistema oxidase de função mista, comumente denominado por Sistema Citocromo P-450, situado junto às membranas do retículo endoplasmático da porção lisa e constituído por uma série de enzimas responsáveis pelo processo de metabolização de fármacos. O Citocromo P-450 CYP3A4 tem grande importância clínica devido a sua capacidade de metabolização de fármacos antibióticos [6,9].

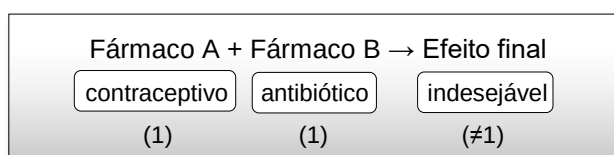


Figura 2 – Interações medicamentosas

Fonte: Delucia [18].

A indução enzimática é descrita pela elevação do número de enzimas que afetam a taxa de metabolismo e que conseqüentemente ocasionam redução na duração e/ou intensidade da ação de fármacos. Esta, é comum em casos de administração de um fármaco potente indutor enzimático da família CYP3A. Desta forma, os indutores seletivos do CYP P-450, demonstram suma importância no metabolismo de fármacos por obterem uma constituição por via de três principais enzimas responsáveis pelas interações, a CYP1, CYP2 e CYP3 [19,18].

Corrêa, Andrade e Ranali [2], postularam sobre a possibilidade de interação da rifampicina pelo sistema de indução microssomal hepático, proporcionando a intensificação do metabolismo dos CO. Neste trabalho, debateram também sobre a interação com as penicilinas e cefalosporinas, destacando a alteração da microbiota



intestinal residente, resultando em diminuição da recirculação entero-hepática dos estrógenos. As tetraciclina e a eritromicina tiveram seus eventos de interação também descritos por indução das enzimas do sistema microssomal hepático e alteração da microbiota intestinal residente.

Neste contexto, Souza, Meira, Mendes e Costa [3], apontaram evidências sobre a probabilidade de interação entre CO e antibiótico com o fármaco rifampicina, reduzindo então a eficácia do CO pela estimulação da degradação hepática do mesmo. Porém, o mesmo autor designa que os fármacos amoxicilina, ampicilina e tetraciclina também estão incorporados em uma categoria com poucos relatos de interação com os agentes anticoncepcionais femininos, seguida por um terceiro grupo menos provável. A este terceiro grupo pertencem os fármacos cefalexina, clindamicina, doxiciclina, eritromicina e minociclina.

Matos, Acordi, Dutra e Fritzen [8], relataram a presença de interação medicamentosa durante a associação de dois fármacos antibióticos, a azitromicina e a amoxicilina, sendo estes concomitantes ao uso de um agente anticoncepcional feminino. A explicação farmacológica, designa-se pelo aumento da excreção urinária ou fecal do CO e/ou pela redução da microbiota intestinal induzida pelos antibióticos. Outra hipótese, seria a supressão bacteriana capaz de hidrolisar o conjugado estrogênio, impedindo sua recirculação entero-hepática. Entretanto, não é possível identificar quais dos medicamentos administrados é responsável pela interação, uma vez que ambos foram associados durante a farmacoterapia.

Amado, Carniel e Restini [9], postularam sobre a falha terapêutica do fármaco rifampicina, considerando uma relação no aumento dos níveis das proteínas carreadoras e subsequente diminuição da fração hormonal bioativa, reduzindo então sua função contraceptiva e terapêutica.

De modo a direcionar a compreensão sobre a suscetibilidade da ocorrência de interações medicamentosas entre fármacos antibióticos e agentes anticoncepcionais femininos abordados e postulados anteriormente pelos autores, elaborou-se a seguinte tabela. Nesta, procura-se destacar a suscetibilidade, a possível farmacocinética e/ou farmacodinâmica de interação e quais dos fármacos discutidos estão integrados a estas classificações.

| Classe               | Fármacos                                                                                                                                     | Interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Improvável interação | Cefalexina; Clindamicina; Doxicilina; Minociclina; Fenoximetilpenicilina; Cloranfenicol; Neomicina [2,3,8,9,13].                             | Inexistência de interação fundamentada. Em casos excepcionais, avalia-se a ocorrência de êmese e diarreia antibiótico induzida.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Possível interação   | Rifampicina; Rifabutina; Amoxicilina; Azitromicina; Eritromicina; Ampicilina; Penicilina; Tetraciclina; Metronidazol [1,2,3,6,8,9,12,13,20]. | Associação com potente indutor enzimático do metabolismo microssomal hepático, eleva catabolismo hepático dos agentes estrógenos/progestágenos e reduz o tempo de meia-vida e a eficácia.<br>Microbiota intestinal eleva o ciclo entero-hepático e a biodisponibilidade dos CO; os antibióticos interferem na microbiota atuante resultando em diminuição dos níveis do CO e em alteração da eficácia.<br>Êmese e diarreia antibiótico induzida implicam na redução da absorção do CO. |
| Interação elucidada  | Rifampicina [1,2,3,6,8,9,12,20].                                                                                                             | Segue descrição de associação com potente indutor enzimático abordada pela classificação “Possível interação”.<br>O fármaco Rifampicina, classifica-se como potente indutor das enzimas do Citocromo P-450.                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Tabela 1 – Classificação susceptibilidade de interação antibiótico e CO.

Embora haja alteração na microbiota intestinal que resulta em diminuição da recirculação entero-hepática dos estrógenos, as penicilinas, cefalosporinas e metronidazol são vistos como fármacos que não possuem um nível terapêutico suficiente para provocar uma alteração considerável na circulação entero-hepática.

As tetraciclina, macrolídeos, penicilinas, aminoglicosídeos, lincosamidas e os anfenicóis possuem um comportamento farmacológico de interação incerto e não elucidado. As postulações de diferentes autores, implicam na probabilidade de existência de interações entre CO e divergentes antibióticos. Contudo, prevaleceu a semelhança na citação sobre a falha terapêutica induzida pelo fármaco Rifampicina, quando este é concomitante empregado aos CO [1,2,3,8,12].

### Considerações finais

Com embasamento crítico nas postulações sobre os fármacos pertinentes à pesquisa, evidenciou-se a possibilidade de interação medicamentosa indicando-se apenas o fármaco rifampicina, sendo elucidado como um potente indutor enzimático do Citocromo P-450. Ainda que haja breve referência sobre a existência de interação medicamentosa às outras classes de fármacos antibióticos, não há total elucidação do mecanismo de interferência destes fármacos quando associados aos agentes anticoncepcionais femininos.

Vale ressaltar que, apesar de não elucidado pela literatura a significância da interação e o mecanismo dos demais antibióticos, não está descartada a possibilidade da existência de interação em relação a fatores como êmese e diarreia induzida por antibióticos e/ou a atuação sobre a funcionalidade da microbiota intestinal, onde a propensão e taxa de insucesso é variável de organismo para organismo. Outros fatores como a utilização incorreta e esporádica, também estão relacionados a diminuição da eficácia do CO.

Neste contexto, o uso de outros métodos contraceptivos externos de barreira, como o preservativo feminino ou masculino, diafragma e espermicidas, são aconselhados quando visualização da possibilidade de interação.

Assim, fica evidente a importância em destacar-se a interação entre esses fármacos bem como as variáveis de uma utilização incorreta, uma vez que estes acarretam no insucesso dos agentes anticoncepcionais femininos.

## Referências

- 1- Souza LK. Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos. [monografia] Brasília(DF): Faculdade de Ciências da Educação e Saúde; 2015.
- 2- Corrêa EMC, Andrade ED, Ranali J. Efeito dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. Rev Odonto Univ SP [periódico na Internet]. 1998 Jul/Set [acesso em 2016 abr 6]; 12(3):237-40. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-06631998000300007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-06631998000300007&lng=en&nrm=iso)
- 3- Souza FR, Meira ALT, Mendes LM, Costa ALC. Associação de antibióticos e contraceptivos orais. Rev Ci Med Biol Salv [periódico na Internet]. 2005 Set/Dez [acesso em 2016 abr 8]; 4(3):221-25. Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4204/3077>
- 4- Lupião AC. Métodos anticoncepcionais: revisão. Rev Enferm UNISA [periódico na Internet]. 2011 [acesso em 2016 abr 19]; 12(2):136-41. Disponível em: <http://www.unisa.br/graduacao/biologicas/enfer/revista/arquivos/2011-2-11.pdf>
- 5- Rathke AF, Poester D, Lorenzatto JF, Schmidt VB, Herter LD. Contracepção hormonal contendo apenas progesterona. Adoles Latinoamericana [periódico na Internet]. 2001 [acesso em 2016 abr 26]; 1414-7130/2-90-96:[aproximadamente 7 p.]. Disponível em: <http://redece.org/Contracepcao hormonal2014.pdf>
- 6- Hoefler R. Interações medicamentosas. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS-FT [periódico na Internet]. 2010 [acesso em 2016 abr 8]; s/v:[aproximadamente 4 p.]. Disponível em: <http://www.toledo.pr.gov.br/intranet/ftn/docs/intMed.pdf>
- 7- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage na internet]. Informe snvs/anvisa/ufarm nº 6 de 2001 [atualizada em 2001 abr 23; acesso em 2016 abr 9]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

- 8- Matos HJ, Acordi C, Dutra RL, Fritzen M. Estudo da interação medicamentosa entre anticoncepcionais e antibióticos em alunas do Centro Universitário Estácio de Sá de Santa Catarina. Rev Eletro Estácio Saúde SC [periódico na Internet]. 2014 [acesso em 2016 abr 6]; 3(1):[aproximadamente 8p.]. Disponível em: <http://revistaadmmade.estacio.br/index.php/saudesantacatarina/article/view/582/480>
- 9- Amado LR, Carniel TZ, Restini CBA. Interações medicamentosas de anticoncepcionais com antimicrobianos e álcool relacionando à prática de automedicação. Rev Enciclo Bios [periódico na Internet]. 2011 [acesso em 2016 abr 25]; 7(13):1451. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2011b/ciencias%20da%20saude/interacoes%20medicamentosas.pdf>
- 10-Ranieri CM, Silva RF. Atenção farmacêutica no uso de métodos contraceptivos. [monografia] Londrina(PR): Universitário Filadélfia de Londrina; 2011.
- 11-Vitor DN. Parecer técnico-científico: anticoncepcionais orais combinados. [monografia] Brasil(BR): Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de Goiás, Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS); 2013.
- 12-Santos MV, Loyola GSI, Moraes MLC, Lopes LC. A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos. Rev Ci Med Camp [periódico na Internet]. 2006 Mar/Abr [acesso em 2016 abr 16]; 15(2):143-49. Disponível em: <http://periodicos.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/viewFile/1125/1100>
- 13-Mattos JM. Pílulas anticoncepcionais. [monografia] Campinas(SP): Universidade Estadual de Campinas; 2012.
- 14-Mota LM, Vilar FC, Dias LBA, Nunes TF, Moriguti JC. Uso racional de antimicrobianos. Rev Med Rib Preto [periódico na Internet]. 2010 [acesso em 2016 abr 20]; 43(2):164-72. Disponível em: [http://revista.fmrp.usp.br/2010/vol43n2/Simp8\\_Uso%20racional%20de%20antimicrobianos.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2010/vol43n2/Simp8_Uso%20racional%20de%20antimicrobianos.pdf)
- 15-Melo VV, Duarte IP, Soares AQ. Guia de antimicrobianos. [periódico na Internet]. 2012 [acesso em 2016 abr 15]; 1:[aproximadamente 62 p.]. Disponível em: [https://farmacia.hc.ufg.br/up/734/o/Guia\\_de\\_Antimicrobianos\\_do\\_HC-UFG.pdf?1409055717](https://farmacia.hc.ufg.br/up/734/o/Guia_de_Antimicrobianos_do_HC-UFG.pdf?1409055717)
- 16-Shinohara GMM, Nobre MAL. Os antibióticos. Introdução ao editor de estruturas e equações químicas isis draw 2.4 [periódico na Internet]. 2004 [acesso em 2016 abr 13]; s/v:[aproximadamente 47 p.]. Disponível em: <http://docplayer.com.br/9934035-Introducao-ao-editor-de-estruturas-e-equacoes-quimicas-isis-draw-2-4.html>
- 17-Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Rev Quim Nova [periódico na Internet]. 2010 Fev [acesso em 2016 abr 6]; 33(3):667-79. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n3/35.pdf>
- 18-Delucia R. Interações medicamentosas. In: Planeta CS. Farmacologia Integrada. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2007. p.124-29.
- 19-Farmacologia UEFS [homepage na Internet] Interações medicamentosas: metabolismo [atualizada em 2012 jan 10; acesso em 2016 abr 13]. Disponível em: <https://farmacologiauefs.wordpress.com/2012/01/10/>
- 20-Wenzel C, Frasson APZ. Os anticoncepcionais orais e suas interações medicamentosas. Rev Cont e Saúde [periódico na Internet]. 2003 Jan/Jun [acesso em 2016 abr 16]; 2(4):95-6. Disponível em:

<https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1273/1051>