

A EFICÁCIA DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIBIÓTICOS

ORAL CONTRACEPTIVE EFFICACY ASSOCIATED WITH THE USE OF ANTIBIOTICS

Mário Verânico dos SANTOS¹
Gisele Satie Ishimoto de LOYOLA¹
Maria Luisa Campos de MORAES¹
Luciane Cruz LOPES²

RESUMO

Desde a introdução, em 1961, dos contraceptivos orais, houve tendência em reduzir as concentrações de estrogênios nas formulações a fim de minimizar seus efeitos colaterais. Essa redução pode diminuir a eficácia contraceptiva quando do uso concomitante com antibióticos. 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 se propôs a levantar relatos clínicos e pesquisas farmacocinéticas que estudaram a relação entre o uso dos contraceptivos orais e antibióticos e a evidência ou não de falha terapêutica. Foi realizado um levantamento nas bases Lilacs e Medline. Foram selecionados 31 trabalhos segundo critério adotado. Desses, 18 eram farmacocinéticos, 13 dos quais não apoiaram a hipótese de que os antibióticos diminuíram a eficácia contraceptiva (doses acima de 20mcg), com exceção da rifampicina. Em dois estudos houve diminuição na concentração plasmática de etinilestradiol e em outros dois aumento da excreção e redução da meia-vida. Os relatos foram considerados inválidos por alguns autores e não apoiados pela farmacocinética. Pesquisas farmacocinéticas concluíram que a rifampicina diminui

¹ Farmacêuticos, Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Farmacologia Clínica, Universidade Metodista de Piracicaba. Campus Taquaral, Rodovia do Açúcar, km 156, 13400-911, Piracicaba, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.V. SANTOS. E-mail: <marioveranico@hotmail.com>.

² Professora Doutora, Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Farmacologia Clínica e Curso de Farmácia, Universidade Metodista de Piracicaba. Piracicaba, SP, Brasil.

a eficácia contraceptiva. Embora estudos farmacocinéticos com outros antibióticos 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 conseqüências de uma gravidez indesejada, é aconselhada uma advertência para o uso de outro método contraceptivo.

Termos de indexação: agentes antibacterianos; anticoncepcionais orais; interação; eficácia.

ABSTRACT

Since the introduction of oral contraceptives in 1961, there was a tendency to reduce estrogen concentrations in order to decrease side effects. This reduction may decrease contraceptive efficacy when combined with antibiotics. Taking into account the existence of divergences between scientific studies, technical manuals from laboratories and the widespread use of oral contraceptives as an efficacious contraceptive method, the objective of this study was to review clinical reports and pharmacokinetic researches that study the relationship between the use of oral contraceptives and antibiotics and the evidence or not of therapeutic failure. The research was conducted by searching Lilacs and Medline. Thirty-one studies were selected according to the adopted criterion. Of these, 18 were pharmacokinetic, where 13 did not support the hypothesis that antibiotics decrease contraceptive efficacy (doses above 20mcg), with the exception of rifampicin. Two studies reported a reduction in the plasma concentration of ethinyl estradiol and another two reported increased excretion and reduced half-life. The reports were considered invalid by some authors and not supported by pharmacokinetics. Pharmacokinetic researches concluded that rifampicin reduces contraceptive efficacy. Even though pharmacokinetic studies with other antibiotics have not supported a loss in efficacy, some authors postulate the existence of a subgroup of women with higher risk for contraceptive failure. Since it is not possible to identify them and given the serious consequences of an undesired pregnancy, we advise that another contraceptive method be used.

Indexing terms: anti-bacterial agents; contraceptives, oral; interaction; efficacy.

INTRODUÇÃO

Os contraceptivos orais (CO) constituem uma das mais eficientes formas de contracepção reversível, sendo utilizados por cerca de cem milhões de mulheres em todo o mundo¹. Os contraceptivos orais combinados também são amplamente utilizados por diminuir a incidência de amenorréia, ciclos irregulares, sangramentos intermenstruais, anemia ferropriva, tensão pré-menstrual, doenças benignas da mama, fibróides uterinos e cistos funcionais dos ovários². A aplicação mais importante dos estrogênios e progestógenos em combinação é a contracepção³. Em geral, mostram-se muito eficazes e, quando administrados corretamente, o risco de concepção é

extremamente pequeno. A taxa de gravidez é estimada em cerca de 0,5 a 1,0 por 100 mulheres/ano de risco³.

As combinações de estrogênios e progestógenos exercem seu efeito contraceptivo em grande parte através da inibição seletiva da função hipofisária, resultando no bloqueio da ovulação. Os agentes combinados também produzem alteração do muco cervical, do endométrio uterino, da motilidade e da secreção das trompas uterinas, diminuindo, assim, a probabilidade de concepção e implantação³.

O primeiro CO lançado no mercado continha 150mcg de estrógeno e 10mg de progesterona⁴. Os níveis plasmáticos desses esteróides eram elevados

o bastante para mantê-los eficazes, mesmo na presença de antibióticos (ATB). Porém, desde sua introdução, em 1961, houve tendência em reduzir as concentrações de estrogênios nas formulações⁵, diminuindo acentuadamente tanto os efeitos adversos leves quanto os graves, proporcionando, assim, um método relativamente seguro e conveniente de contracepção para muitas mulheres jovens³.

A redução na concentração dos estrogênios e progestógenos tem sido objeto de estudo de muitos pesquisadores, pois existe a possibilidade de ocorrer diminuição do efeito contraceptivo quando do uso concomitante com ATB. Os grupos mais implicados na falha dos CO são anticonvulsivantes, barbitúricos e ATB⁶.

A perda da eficácia contraceptiva com a utilização de ATB ocorre por meio de dois mecanismos. Como a flora gastrointestinal normal aumenta o ciclo entero-hepático (e a biodisponibilidade) dos estrogênios, os agentes antimicrobianos que interferem nesses microorganismos podem reduzir os níveis do CO e conseqüentemente sua eficácia. Além disso, a co-administração com potentes indutores das enzimas do metabolismo microsomal hepático, como a rifampicina, pode aumentar o catabolismo hepático dos estrogênios ou dos progestógenos, reduzindo sua meia-vida e também sua eficácia³.

Outros fatores são propostos para explicar a possibilidade da diminuição da eficácia dos CO com o uso de ATB. Vômito e diarreia induzidos por ATB são possíveis causas da redução da absorção do esteróide contraceptivo, e os efeitos colaterais dos ATB podem fazer com que as mulheres deixem de tomar o CO⁷.

A prática clínica e as opiniões sobre a importância das interações entre os CO e os ATB variam amplamente, especialmente entre os profissionais da Europa e dos EUA.

Considerando a existência de divergências entre trabalhos científicos, manuais técnicos de laboratórios e o amplo emprego dos CO como método eficaz de contracepção, esta pesquisa se

propôs a levantar relatos clínicos e ensaios farmacocinéticos que estudaram a relação entre o uso do CO e ATB e a evidência ou não de falha terapêutica.

MÉTODOS

Para esta revisão descritiva, foram utilizadas as bases de dados: Medline (www.medline.com/nlm.nih.gov/PubMed); Lilacs (www.bireme.br) e SciELO (www.scielo.br). 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 usados os seguintes descritores: "interação", "contraceptivo oral", "antibiótico", "eficácia", "oral contraceptive", "antibiotic", "efficacy" e "interaction".

Dos dois livros de Farmacologia^{2,3,6} consultados, utilizaram-se as informações, quando presentes, em sua totalidade.

RESULTADOS

Por meio da base de dados Medline, utilizando-se os descritores eleitos, 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.

Pesquisas farmacocinéticas entre CO e ATB

A rifampicina e a griseofulvina são os medicamentos mais freqüentemente implicados nos casos de gravidez acidental em usuárias de CO⁸. Em 1974, Reimers⁹ relatou que 5 de 88 mulheres que usaram CO e a rifampicina ficaram grávidas. A redução na eficácia contraceptiva foi rapidamente elucidada.

A rifampicina diminui os níveis de etinilestradiol (EE) e noretindrone (NT) pelo aumento potencial da atividade enzimática do fígado, que aumenta a taxa do metabolismo de ambos os componentes hormonais dos CO combinados²⁸.

Willman & Pulkkinen¹⁰ e Adlercreutz et al.¹¹ em estudos com a ampicilina demonstraram diminuição das concentrações plasmáticas do estradiol. Swenson et al.¹² verificaram aumento da excreção e redução da meia-vida plasmática do EE em cinco mulheres que tomavam CO, estando quatro em tratamento com tetraciclina e uma com ampicilina.

A Tabela 1 apresenta os estudos farmacocinéticos encontrados que não relataram interação entre CO e ATB. Tais estudos demonstraram que os níveis plasmáticos dos esteróides contidos nos CO não se alteraram.

Relatos clínicos sobre a interação entre CO e ATB

Back et al.²⁴ relataram reações adversas de medicamentos para a agência regulatória entre 1968 e 1984 como meio indireto de taxar a gravidez CO-ATB induzida. Nesse trabalho foram identificadas

63 gestações relacionadas a essa interação. O maior número foi associado com penicilinas, seguidas de tetraciclina, tendo sido também os ATB mais prescritos naquele período no Reino Unido. Segundo Back & Orme²⁹ a eritromicina, as cefalosporinas, a griseofulvina, as sulfonamidas e o cotrimoxazol também estavam envolvidos nessa interação.

Em 1987, foi realizado o maior estudo sobre o tema²⁵. A pesquisa relatou 163 casos de falhas do CO quando associado a ATB. Pelo fato dos ATB serem um dos medicamentos mais prescritos poderia parecer que tal associação com CO e a diminuição da eficácia contraceptiva fosse coincidência, especialmente por que 36% das falhas contraceptivas não tiveram quaisquer fatores de predisposição.

De modo geral, esses dois grandes estudos citados acima^{24,25} foram considerados inválidos pela escassez de grupo-controle. O número de mulheres que ficaram grávidas tomando CO e ATB não pôde ser comparado com o número de mulheres tomando CO e ATB que não ficaram grávidas ou com o número de mulheres utilizando somente CO que ficaram grávidas.

Em 1985, uma compilação dos relatos de casos mostrou que a rifampicina, fármaco tuberculos-

Tabela 1 . Estudos farmacocinéticos que não relataram interação entre contraceptivos orais e antibióticos, fevereiro, 2006.

ATB/Posologia	Dosagem CO	n*	Autor/Ano/Referência
Ciprofloxacina (500mg, 2 x dia)	30mcg EE + 150mcg DG	24	Scholten et al. ⁵
Metronidazol (400mg, 3 x dia)	30mcg EE	10	Joshi et al. ¹³
Ampicilina (500mg, 2 x dia)	30mcg EE	6	Joshi et al. ¹³
Ampicilina (250mg, 4 x dia)	50mcg EE	11	Friedman et al. ¹⁴
Ampicilina (500mg, 3 x dia)	30 - 50mcg EE	13	Back et al. ¹⁵
Roxitromicina (150mg, 2 x dia)	30 - 40mcg EE	22	Meyer et al. ¹⁶
Tetraciclina (500mg, 4 x dia)	35mcg EE + 1mg NT	7	Murphy et al. ¹⁷
Claritromicina (250mg, 2 x dia)	30mcg EE	10	Back et al. ¹⁸
Temafloxacina (600mg, 2 x dia)	30mcg EE + 150 - 250mcg LN	12	Back et al. ¹⁹
Doxiciclina (100mg, 2 x dia)	35mcg EE + 1mg NT	23	Neely et al. ²⁰
Ciprofloxacina (500mg, 2 x dia)	20 - 40mcg EE + 150 - 500mcg LN ou 150mcg DG ou 75mcg GT	10	Maggiolo et al. ²¹
Diritromicina (500mg, 1 x dia)	branco: 35mcg EE + 500mcg NT pêssego claro: 35mcg EE + 750mcg NT pêssego: 35mcg EE + 1mg NT	20	Wermeling et al. ²²
Ofloxacina (200mg, 2 x dia)	30mcg EE + 150mcg LN	20	Csemiczky et al. ²³

*n = número de voluntárias; LN= levonorgestrel; EE= etinilestradiol; DG= desogestel; NT= noretindrone; GT= gestodeno.

tático, foi o único ATB com mecanismo comprovado de interferência no metabolismo dos CO²⁶.

Helms et al.²⁷ em revisão gráfica retrospectiva de 578 mulheres tomando CO e ATB concomitantemente não mostraram aumento na incidência de gravidez quando comparadas às mulheres tomando somente CO. Eles também não encontraram diferença significativa na taxa de gravidez entre tratamento e grupo-controle quando estudaram um grupo de mulheres-controle que tomavam CO, mas sem ATB durante um período de estudo. Em outro estudo os autores reviram casos dermatológicos cobrindo total de 311 mulheres/ano tomando CO combinado e ATB (tetraciclina, penicilina e cefalosporina), tendo ocorrido cinco gestações, dando Índice de Pearl 1,6 gestações por 100 mulheres/ano. Esse estudo foi comparado com um grande grupo-controle tomando somente o CO e não se mostrou ser estatisticamente significativa. Os autores concluíram que não havia evidência de aumento de falha ao comparar com a taxa normal de gravidez.

DISCUSSÃO

Shenfield³⁰ e Weisberg³¹ postularam a existência de um subgrupo de mulheres com falha contraceptiva mais elevada^{30,31}. Essa falha pode estar relacionada às variações individuais no seu metabolismo³². Elas podem ter baixa biodisponibilidade do etinilestradiol devido ao metabolismo extensivo dos esteróides na parede intestinal e no fígado, ampla circulação intra-hepática do etinilestradiol e flora intestinal particularmente susceptível aos ATB³³.

Considerando que ambas as classes são prescritas freqüentemente às mulheres em idade fértil, se esperaria uma taxa muito mais elevada de falha contraceptiva se houvesse uma interação verdadeira. Contrariando, se a interação existisse, mas fosse relativamente rara, ocorrendo, por exemplo, em uma em cada 5 mil mulheres, os estudos clínicos não detectariam essa interação³⁴.

Weaver & Glasier⁷ e Archer & Archer³³ consideraram inválidos os estudos de relatos clínicos entre a interação de CO e ATB. Archer & Archer³³ referiram que os casos descritos em relatórios eram retrospectivos, sofreram falta de grupo-controle, do conhecimento do tamanho do denominador e de um mecanismo confiável para documentar o uso adequado do CO.

Uma hipótese para interação entre CO e ATB nesses relatos de casos foi que o percentual de gravidez simplesmente refletiu a taxa normal que ocorre com o uso de CO³³.

Outra crítica é que o estrógeno poderia ser inadequado nessas mulheres, mas o nível de progesterona permaneceria apropriado para a eficácia contraceptiva³³.

Os manuais técnicos dos fabricantes no Reino Unido não estão todos em concordância entre si. Geralmente, cada empresa adota as mesmas diretrizes para todos os CO, independente da dose hormonal ou da sua composição. Dois laboratórios repercutem amplamente essas diretrizes. Nas recomendações de um dos fabricantes nota-se que alguns fármacos modificam o metabolismo do CO e por isso outro método contraceptivo é sugerido (concepção mecânica). Não há nenhuma recomendação para continuar com outro método sete dias após o tratamento com ATB. Outro fabricante, nos seus manuais técnicos, apenas cita que o uso do CO com ATB de amplo espectro pode causar ciclos irregulares e confiabilidade reduzida do CO, mas não sugere qualquer forma de precaução contraceptiva adicional⁷.

Nos EUA, alguns manuais técnicos atestam "a eficácia reduzida e o aumento da incidência de bloqueio do sangramento, e irregularidades menstruais têm sido associadas ao uso concomitante com rifampicina. Uma associação similar, embora menos marcada, tem sido sugerida com fármacos anticonvulsivantes e possivelmente com griseofulvina, ampicilina e tetraciclina." Não há sugestões para medidas contraceptivas adicionais⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 conseqüências de uma gravidez indesejada, uma advertência para o uso de outro método contraceptivo é aconselhada.

REFERÊNCIAS

1. Society Scientific Medicine. 1999; 49(9):1139-55.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. O sistema reprodutor. In: Farmacologia. 5a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.488-508.
3. Chrousos PG, Zoumakis E, Gravanis A. Hormônios gonodais & inibidores. In: Katzung GB. Farmacologia básica & clínica. 8a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.590-617.
4. Siew C, Gruninger SE, Burrell KH. Antibiotic interference with oral contraceptive steroid efficacy. *LDA J* 1991; 50(1):6,8.
5. Scholten PC, Droppert RM, Zwinkels MGJ, Moesker HL, Nauta JJ, Hoepelman IM. No interaction between ciprofloxacin and an oral contraceptive. *Antimicrob Agents Cromether*. 1998; 42(12):3266-8.
6. Hansten DP. Interações farmacológicas importantes & seus mecanismos. In: Katzung GB. Farmacologia básica & clínica. 8a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.972-82.
7. Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. *Contraception*. 1999; 59(2):71-8.
8. Cottet C. Do antibiotics decrease effectiveness of oral contraceptives? *Oreg Nurse*. 1996; 61(3):4-5.
9. Reimers, D. Rifampicin and the "pill" do not well together. *J Am Med Assoc*. 1974; 227(1):608.
10. Willman K, Pulkkinen MO. Reduced maternal plasma and urinary estriol during ampicillin treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1971; 109(6):893-6.
11. Adlercreutz H, Martin F, Lehtinen T, Tikkanen MJ, Pulkkinen MO. Effect of ampicillin administration on plasma conjugated and unconjugated estrogen and progesterone levels in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 128(3):266-71.
12. Swenson L. Effect of antibiotics on fecal/urinary excretion of ethinyl estradiol an oral contraceptive. *Gastroenterology*. 1980; 78(1):1332.
13. Joshi JV, Joshi UM, Sankholi GM, Krishna U, Mandlekar A, Chowdhury V, et al. A study of interaction of low-dose combination oral contraceptive with ampicillin and metronidazole. *Contraception*. 1980; 22(6):643-52.
14. Friedman CI, Huneke AL, Kim MH, Powell J. The effect of ampicillin an oral contraceptive effectiveness. *Obstet Gynecol*. 1980; 55(1):33-7.
15. Back DJ, Breckenridge AM, Maclver M, Orme M, Rowe PH, Staiger C, et al. The effects of ampicillin oral contraceptive steroids in women. *Br J Clin Pharmacol*. 1982; 14(1):43-8.
16. Meyer B, Muller F, Wessels P, Maree J. A model to detect interactions between roxithromycin and oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther*. 1990; 47(6): 671-4.
17. Murphy AA, Zacur HA, Charache P, Burkman RT. The effect of tetracycline on levels of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164(1 Pt 1):28-33.
18. Back DJ, Tija C, Martin C, Millar E, Salmon P. The interaction between clarithromycin and combined oral contraceptive steroids. *J Pharm Med*. 1991; 2(1): 81-7.
19. Back DJ, Tija J, Martin C, Millar E, Mant T, Morrison P, et al. The lack of interaction between temafloxacin and combined oral contraceptive steroids. *Contraception*. 1991; 43(4):317-23.
20. Neely JL, Abate M, Swinker M, D'Angio R. The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone and endogenous progesterone. *Obstet Gynecol*. 1991; 77(3):416-20.
21. Maggiolo F, Puricelli G, Dottorini M, Caprioli S, Bianchi W, Suter F. The effect of ciprofloxacin on oral contraceptive steroid treatments. *Drugs Exp Clin Res*. 1991; 17(9):451-4.
22. Wermeling DP, Chandler MH, Sides GD, Collins D, Muse KN. Dirithromycin increases ethinyl estradiol clearance without allowing ovulation. *Obstet Gynecol*. 1995; 86(1):78-84.
23. Csemiczky G, Alvendal C, Landgren BM. Risk for ovulation in women taking a low-dose oral contraceptive (Microgynon) when receiving antibacterial treatment with a fluoroquinolone (ofloxacin). *Adv Contracept*. 1996; 12(2):101-9.
24. Back DJ, Grimmer SF, Orme ML, Proudlove C, Mann RD, Breckenridge AM. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow cards reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol*. 1988; 25(5): 527-32.

25. Sparrow MJ. Pill method failures. *N Z Med J.* 1987; 100(818):102-5.
26. Szoka PR, Edgren RA. Drug interactions with oral contraceptives: compilation and analyses of an adverse experience report data-base. *Fertil Steril.* 1988; 49(5 Suppl 2):31-8.
27. Helms SE, Bredle DL, Zajic J, Jarjoura D, Brodell RT, Krishnarao I. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(5 Pt 1):705-10.
28. Barditch-crovo P, Trapnell CB, Ete E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, et al. The effects of rifampicin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 65(4):428-38.
29. Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet.* 1990; 18(6):472-84.
30. Shenfield GM. Oral contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? *Drug Saf.* 1993; 9(1):21-37.
31. Weisberg E. Interactions between oral contraceptives and antifungals/antibacterials. Is contraceptive failure the result? *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36(5): 309-13.
32. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(5 Pt 1): 853-60.
33. Archer JSM, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46(6):917-23.
34. DeRossi SS, Hersh EV. Antibiotics and oral contraceptives. *Dent Clin North Am.* 2002; 46(4): 653-64.

Recebido em: 6/10/2005
Versão final reapresentada em: 9/5/2006
Aprovado em: 29/5/2006

