

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTIBIÓTICOS E ANTICONCEPCIONAIS

BIBLIOGRAPHIC REVIEW: MEDICINAL INTERACTIONS BETWEEN ANTIBIOTICS AND ANTI-CONCEPT

TON CRUIZE PATRICIO^{1*}, FERNANDO GOMES BARBOSA²

1. Acadêmico do curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná-RO (CEUI/ULBRA); 2. Professor Farmacêutico Mestre em Ciências Ambientais PPGCAM—UFMT docente no Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná-RO. (CEUI/ULBRA).

*Rua Taruacá, 3624, BNH, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 78960-000. ton_patricio@hotmail.com

Recebido em 06/11/2018. Aceito para publicação em 12/12/2018

RESUMO

Os contraceptivos orais tornaram-se um grande avanço da medicina desde sua fabricação foram sofrendo alterações, consequentemente existem no mercado farmacêutico diversos tipos de hormônios e concentrações diferentes com a finalidade de prevenção a gravidez indesejada e também como para tratamentos de alguns distúrbios hormonais para que assim haja o equilíbrio do ciclo reprodutivo. Sendo assim um dos fatores que possibilitam que a ação dos anticoncepcionais orais perca sua eficácia são as interações medicamentosas, por haver essa possível interação pode assim potencializar seu efeito ou até mesmo inibir a ação do fármaco. Entre eles os antibióticos de amplo espectro que possibilitam essas possíveis associações sendo eles: Penicilina, Rifampicina, Tetraciclina, Cefalosporinas, Eritromicina entre outros.

PALAVRAS-CHAVE: Contraceptivo, fármacos, antibióticos, bactericidas.

ABSTRACT

Oral contraceptives becomes a great advancement of medicine since its manufacture have undergone changes, consequently exist in the pharmaceutical market several types of hormones and different concentrations for the purpose of preventing unwanted pregnancy and also as for treatments of some hormonal disorders so that balance of the reproductive cycle. Therefore, one of the factors that make oral contraceptives lose their efficacy is drug interactions, since this interaction may potentiate its effect or even inhibit the action of the drug. Among them the broad spectrum antibiotics that allow these possible associations are: Penicillin, Rifampicin, Tetracycline, Cephalosporins, Erythromycin among others.

KEYWORDS: Contraceptive, drugs, antibiotics, bactericides.

1. INTRODUÇÃO

O aparelho reprodutor feminino é o conjunto de órgãos encarregados pela reprodução da mulher, bem mais complexo que o sistema genital masculino no ponto de vista de reprodução, pelo fato de possuir mais de um órgão e consequentemente mais do que uma função, ou seja, a de abrigar e propiciar o desenvolvimento de um novo ser vivo¹.

O sistema hormonal feminino é classificado por hormônio de liberação hipotállica, o hormônio liberador de gonadotrópicas (GnRH); pela hipófise anterior: tais como o hormônio folículo estimulante (FSH) e o luteinizante (LH), seguido dos hormônios ovarianos que são compostos pelo estrógeno e a progesterona, secretados pelos ovários em resposta da liberação de FSH e LH¹⁻².

Os dois tipos de hormônios sexuais ovarianos são estrogênios e as progestinas. Sem dúvidas, o mais importante dos estrogênios é o hormônio estradiol e a mais importante das progestinas é a progesterona²⁻³.

A função do estrogênio é promover a proliferação e o crescimento de células específicas no corpo, responsáveis pelo desenvolvimento da maioria das características secundárias da mulher. Já as progestinas, têm a função de preparar o útero para a gravidez e as mamas para lactação³.

Os Contraceptivos Hormonais Orais são esteroides utilizados isoladamente ou em associação. Alguns fatores estão associados à perda da eficácia do medicamento: além do esquecimento de tomar o comprimido, também o uso concomitante a outros medicamentos³⁻⁴.

Embora em alguns casos, os resultados dessas combinações sejam benéficos, comumente as interações medicamentosas são indesejáveis e prejudiciais ao indivíduo^{3,4}.

“Partindo-se da problemática interação medicamentosas, sabe-se que o uso concomitante de antimicrobianos e contraceptivos orais pode resultar em perda de eficácia contraceptiva e, consequentemente, uma gravidez inesperada”²⁻⁴.

O uso concomitantemente do Contraceptivo Hormonal com antimicrobianos pode trazer prejuízos; sendo que a administração de dois ou mais medicamentos, principalmente antibióticos, contribui para diminuição da eficiência dos anticoncepcionais aumentando o risco das interações, as quais podem reduzir o efeito terapêutico ou aumentar a toxicidade do medicamento, levando a problemas graves de saúde e principalmente a concepção¹⁻²⁻⁴.

Diante do que foi exposto, o presente estudo objetivou analisar se ocorrem interações medicamentosas entre os anticoncepcionais e os antibióticos, averiguando quais drogas são mais envolvidas na diminuição terapêutica do contraceptivo oral³⁻⁴.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa de revisão bibliográfica constitui de uma revisão de literatura, para busca de informações através de estudos científicos que abordam os contraceptivos orais hormonais, bem como suas principais interações medicamentosas, seu mecanismo de ação e fisiologia envolvida, realizada em 2018, de janeiro a agosto, foram consultados também livros, periódicos, dissertações, monografias e artigos científicos, selecionados através da Biblioteca Martinho Lutero Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná (CEULJI-ULBRA) em Ji-Paraná, Rondônia sendo consultados nos bancos de dados da SciELO (*Scientific Eletronic Librany On Line*), PubMed e Google Acadêmico.

Com o intuito da pesquisa sobre interações entre antibióticos e anticoncepcionais, foram adotados os antibióticos mais comentados em pesquisas científicas desde que houveram os primeiros relatos que alegavam a perda da eficácia do contraceptivo administrado, sendo eles: rifampicina, eritromicina, cefalosporinas, tetraciclina, penicilinas, amoxicilina e ampicilina. A busca de dados foi realizada utilizando as palavras-chave: Contraceptivo; Fármacos; Antibióticos; Bactericidas.

3. DESENVOLVIMENTO

Sistema reprodutor feminino

O hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), agem sobre os ovários, estimulando o crescimento e a proliferação das células, sendo eles responsáveis pelo o aumento das taxas de secreção de hormônios²⁻³⁻⁴.

Durante os primeiros dias após o ciclo menstrual, os hormônios secretados pela hipófise anterior FSH e de LH, aumentam moderadamente e o aumento do FSH é um pouco maior que LH, isso procede por alguns dias⁴⁻⁵.

O antro se acumula na área central do folículo, ele se caracteriza por ser um líquido que possui proteínas, hormônios esteroides, mucopolissacarídeos e FSH. Os hormônios esteroides chegam ao antro por secreção das células granulosas e conseqüentemente as células

granulosas e das tecas continuam a crescer. Por fim, o folículo passa a ser chamado de folículo de Graaf⁵.

O hormônio luteinizante é de extrema importância para o crescimento final do folículo e para a ovulação. Sem a presença desse hormônio, mesmo havendo grande quantidade de FSH, o folículo não alcançará sua etapa de ovulação, uma etapa extremamente importante. Aproximadamente, a dois dias da ovulação, a secreção de LH promove maior aumento na secreção das células foliculares fazendo com que o folículo cresça rapidamente, promovendo a ovulação. Após a ovulação, no ovário fica um resquício do folículo, denominado corpo amarelo ou corpo lúteo⁵⁻⁶.

Concomitantemente, o FSH aumenta cerca de duas vezes, com isso esses dois hormônios ficam agindo em sinergismo, provocando um aumento rápido do volume folicular, o que resulta na ovulação⁴⁻⁵⁻⁶.

O estrogênio e a progesterona em menor quantidade, liberado pelo corpo lúteo durante a fase luteínica, do ciclo ovariano, têm potentes efeitos de feedbackna hipófise anterior, fazendo com que reduza a intensidade secretora de FSH e LH. Além disso, essas células luteínicas, secretam uma quantidade pequena de inibina, esse hormônio inibe LH e FSH, especialmente FSH. Por fim, a concentração sanguínea com níveis de LH e FSH são reduzidas⁴⁻⁶.

Nesse período, ocorre a parada súbita de secreção do hormônio estrogênio, progesterona e inibina, devido o corpo lúteo remover a inibição por *feedback*anterior, permitindo que comece a liberar novamente quantidades maiores de FSH e LH. Esses hormônios darão início ao crescimento de novos folículos, começando assim outro ciclo ovariano⁵⁻⁶.

Na fase folicular, o FSH e o LH estimulam a síntese e a secreção de estradiol, pelas células foliculares. Uma das ações do estradiol é um *feedback*negativo sobre as células da hipófise anterior, para inibir a secreção adicional de FSH e de LH⁶.

No meio do ciclo, o padrão se altera. Os níveis de estradiol aumentam, devido à proliferação das células foliculares e pela estimulação da síntese de estradiol, que ocorreu na fase folicular. Quando ocorrer um pico de estradiol de pelo menos 200 (pg/ml) de plasma, o estradiol passa a exercer efeito de *feedback*positivo sobre a hipófise anterior, promovendo então a secreção de FSH e LH⁶⁻⁷.

Os estrógenos na puberdade são liberados 20 vezes mais que na infância, nessa ocasião, os órgãos sexuais femininos transformam, tendo uma transição da infância para o adulto. A vagina, as trompas, o útero muda de tamanho, devido à deposição de lipídios no monte pubiano e nos grandes lábios e pequenos lábios. Contudo, a ação mais importante do estrógeno são as alterações que ocorrem no endométrio com a presença desses hormônios, pois causam proliferação acentuada do endométrio e desenvolvimento de glândulas endometriais que mais tarde serão utilizadas para nutrição do óvulo em fase de implantação⁵⁻⁶⁻⁷.

Já a progesterona é extremamente importante esse hormônio é secretado em quantidades significativas durante a segunda metade de cada ciclo ovariano, pelocorpo lúteo, em mulheres grávidas, até o quarto mês de gestação a progesterona também é secretada em grande quantidade pela placenta⁴⁻⁷.

A função da progesterona é promover alterações no endométrio uterino, preparando o útero para implantação do óvulo fecundado, além disso, a progesterona diminui a frequência e a intensidade das concentrações uterinas, evitando a expulsão do óvulo fertilizado⁶⁻⁷.

A terapêutica com agentes antimicrobianos

Os agentes antimicrobianos sem dúvida são um dos mais notáveis avanços na medicina moderna, muitas doenças classificadas antigamente como incuráveis ou até mesmo letais, são hoje em dia passíveis de tratamento com apenas antibióticos⁷.

O uso indiscriminado dos antibióticos é o emprego desse medicamento sem uma avaliação detalhada da situação clínica do paciente, o exame laboratorial demorado e até mesmo um diagnóstico errado, apenas porque o paciente manifestou um estado febril já deduz uma infecção, sem dúvidas febre não é sinônimo de infecção, tão pouco um caso de infecção bacteriana⁴⁻⁷.

Quando indicado pelo médico um medicamento para o paciente deve-se determinar a dose específica que mais aproxima sua necessidade. Por isso, é de extrema importância a necessidade de conhecer os princípios da farmacocinética e farmacodinâmica, para saber a dosagem racional e o curso do tempo de ação de um fármaco⁵⁻⁷.

Segundo Penildon (2013)⁴, “Tanto os médicos quanto os pacientes podem não reconhecer reações adversas e interações medicamentosas. Muitos pacientes deixam de usar seus medicamentos sem dizer por que [...]”.

Seja pelo tamanho ou pela linguagem, ler a bula é considerada uma tarefa difícil. Mas é ela que contém todas as informações úteis a respeito do medicamento a ser administrado, inclusive se ele pode, ou não, for consumido junto a outras medicações, com água ou outros líquidos, em jejum ou alimentado, entre outras. Um fato que preocupa é que, dependendo do canal através do qual se dá o acesso ao medicamento, o cidadão comum nem chega a ter acesso à bula⁷.

Apesar do problema da grande prescrição médica de antibióticos, outro fator relevante são as interações medicamentosas, por exemplo, o uso concomitante de antimicrobianos associados a contraceptivos orais⁷⁻⁸.

A interação antibiótico anticoncepcional

A interação é o evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, bebida, alimento ou algum agente químico ambiental; contribui para causa comum de efeitos adversos. Quando dois medicamentos são administrados, concomitantemente, a um paciente,

eles podem agir de forma independente ou interagirem entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de outro, podendo causar um desfecho perigoso⁴⁻⁶⁻⁸.

O primeiro relato de falha contraceptiva associada ao uso de antibióticos foi em 1971, onde observaram elevada incidência de sangramento intermenstrual em 38 de 51 mulheres que utilizavam contraceptivos orais e, ao mesmo tempo, estava fazendo tratamento com rifampicina, um antibiótico utilizado para tratamento de tuberculose⁶⁻⁷⁻⁸.

Alguns mecanismos têm sido propostos na literatura para explicar a possibilidade de diminuição da eficácia do anticoncepcional com o uso do antibiótico⁸.

Segundo Muller & Harris (1999)⁷⁻⁸, e Corrêa *et al.* (1998)⁸, os antibióticos reduzem a eficácia do contraceptivo oral, através de vários fatores:

- I. Uso incorreto – esquecer de tomar a “pílula” e as variações em seu horário de ingestão podem determinar quedas dos níveis plasmáticos de estrógeno e progesterona.
- II. Vômitos e diarreia – podem diminuir o tempo de permanência do medicamento no tubo gastrointestinal, diminuindo sua absorção.
- III. Interação com outras drogas – alguns medicamentos, como anticonvulsivantes e antimicrobianos, interferem com a metabolização dos contraceptivos orais, reduzido os níveis plasmáticos hormonais. Diversos antimicrobianos largamente usados participam desta interação.

O uso incorreto dos anticoncepcionais

É comum entre as usuárias dos anticoncepcionais que queira tomar a pílula acabem simplesmente por tomar sem uma recomendação médica, simplesmente optando pelo mesmo que uma amiga tome ou até mesmo pesquisas através da internet ocasionando assim o uso incorreto da medicação. Assim como não respeitar os horários acarretando assim que haja uma queda hormonal ocasionando assim um funcionamento irregular do fármaco⁹.

O esquecimento de tomar o comprimido também está entre um dos fatores de grande relevância, como falta de informação em não saber que alguns medicamentos podem interferir a ação do anticoncepcional. Assim como associar o método com a pílula do dia seguinte e também abandonar outros métodos de proteção.⁴⁻¹⁰⁻¹¹

O aumento do trânsito gastrointestinal e vômitos

Outros fatores também estão associados à falha contraceptiva, como: diarreias, esquecimento de ingerir o contraceptivo oral e vômitos, fatores que explicam uma queda significativa nas concentrações plasmáticas do contraceptivo, já que o fármaco ficará por menos tempo no trato gastrointestinal.¹²

A explicação para dados conflitantes pode estar relacionada a variações individuais no metabolismo dos contraceptivos orais. Segundo Helms *et al.* (1997)¹³, diferenças individuais nos níveis plasmáticos de esteroides é a causa mais importante da falha do contraceptivo oral comparado com a terapia concomitante com antibióticos¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶.

Algumas das ações entre os principais antimicrobianos citados acima que podem interferir com o metabolismo dos contraceptivos orais são: Penicilinas (ampicilina, amoxicilina), cefalosporinas e metronidazol: alteração da flora intestinal, diminuindo a recirculação entero-hepática dos estrógenos. A tetraciclina e eritromicina, além do mecanismo citado, atuam também através da indução das enzimas do sistema microsomal hepático e alteração da flora intestinal bacteriana¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹.

Interferentes no metabolismo do anticoncepcional

Nos trabalhos de Reimers (1974)⁶⁻¹⁴⁻²⁰, citados por Santos *et al.* (2006)²¹ havia apontado que em um grupo de 88 mulheres que utilizaram, simultaneamente, contraceptivos orais e rifampicina, 62 tiveram distúrbios no ciclo menstrual e cinco engravidaram.

Estudos clínicos demonstraram que a rifampicina é um antibiótico indutor enzimático entre eles pode-se citar exemplos como; anticonvulsivantes (fenitoína), antiarrítmicos (disopirâmida, mexiletina), antiestrógenos (tamoxifeno, toremifeno), antipsicóticos (haloperidol), anticoagulantes orais (varfarina), antifúngicos (fluconazol, itraconazol, cetoconazol), antirretrovirais (zidovudina, saquinavir), barbitúricos, betabloqueadores, benzodiazepínicos (diazepam) que diminui os níveis sanguíneos do etinilestradiol. Esse antibiótico é um potente indutor de enzimas do citocromo P450 presentes no fígado, ou seja, potencializa o sistema microsomal hepático, ocasionando um aumento do metabolismo do anticoncepcional e assim, os níveis circulantes de etinilestradiol ficam baixos, podendo levar a falha contraceptiva²²⁻²³⁻²⁴.

Segundo Costa (2011)¹⁶⁻²⁰⁻²¹ “Teoricamente, os antibióticos como a eritromicina e a claritromicina inibem a CYP3A4 e o metabolismo dos estrogênios e progestagênios, logo estes apresentam menos probabilidade de reduzir a efetividade contraceptiva”.

Em 1985, foi comprovado cientificamente que a rifampicina, antibiótico para tuberculose, foi o antibiótico com mecanismo de alta interferência no metabolismo dos contraceptivos orais²²⁻²⁴.

A rifampicina e seus derivados tais como rifapentina, rifalazil e rifabutina são antibióticos que quando absorvido é degradado lentamente (o que potencializa também sua interação com os anticoncepcionais), conservando sua atividade biológica, essa forma é secretada na bile. Entretanto, a forma desacetilada não é reabsorvida, fazendo com que a maior parte do fármaco seja eliminada nas fezes¹⁶⁻²⁵.

Estudos clínicos claramente demonstram que esse fármaco reduz significativamente os níveis sanguíneos de ambos: estrogênio e progesterona, componentes dos contraceptivos orais. A rifampicina é um potente indutor de enzimas do citocromo P450 presentes no fígado e aumenta o metabolismo de várias drogas, incluindo contraceptivos orais²⁶⁻²⁷.

Outros relatos clínicos sobre a interação dos contraceptivos orais e antimicrobianos observaram que a rifampicina é o medicamento mais frequentemente implicado nos casos de gravidez acidental em usuárias de contraceptivos orais na utilização desse fármaco para tratamento de pacientes com tuberculose.²¹⁻²⁷

Ele age de forma a atingir bactérias da flora intestinal, principalmente a *Clostridio sp*, comprometendo assim a hidrólise dos conjugados estrogênicos a qual o resultado gera o estrogênio ativo, e reduz o ciclo entero-hepático do estrogênio diminuindo as concentrações de níveis plasmáticos de estrogênio ativo, não só diminuindo a eficácia do contraceptivo oral, mais também de outras drogas metabolizadas pelo fígado, já que esse antibiótico acelera a biotransformação. Outro mecanismo seria a indução das enzimas citocromo P450 no fígado, acelerando o metabolismo do contraceptivo oral.²⁸⁻²⁹

4. DISCUSSÃO

O estudo foi direcionado devido ao alto poder de disseminação de conteúdo e informações pertinentes a possíveis interações medicamentosas com os contraceptivos, pelos veículos de comunicação ainda são os meios mais acessíveis de se obterem-se tais informações desde que essas informações são omitidas ou muitas vezes até mesmo negligenciadas pelos próprios prescritores ou muito menos pelos seus dispensadores do fármaco, essa situação acontece por diversos motivos entre eles a pouca relevância atribuída ao assunto pelo prescritor ou até mesmo sua ignorância a respeito, uma vez que os estudos na área são escassos.

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

5. CONCLUSÃO

Após realizada esta revisão bibliográfica, pode-se salientar que nem todos os antibióticos diminuíram o efeito do anticoncepcional varia muito da dosagem hormonal do anticoncepcional. A relação entre médico-paciente e farmacêutico-paciente é de extrema importância para que assim juntos possam analisar

possíveis interações entre o antibiótico de escolha em conjunto com o anticoncepcional. Observou-se também, a necessidade de assistência por outros profissionais da saúde mantendo o paciente orientando sobre as possíveis interações.

A falta de conhecimento da interação de medicamentos por parte de profissionais e as usuárias é grande, desconhecendo a interação medicamentosa e as práticas corretivas á interação. A maior parte das mulheres desconhece e são desinformadas sobre o problema, mantendo-se expostas ao risco de engravidar durante o tratamento com algum antibiótico que tenha interação. O ideal é que a paciente tenha orientação adequada, esteja atento as recomendações da bula do medicamento, averigue se na dose usada observa-se alguma interação do antibiótico com o contraceptivo oral.

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

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

REFERÊNCIAS

- [1] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. Rev. Saúde Pública, São Paulo. 2006; 40(1):191-194, 2006. [acesso 20 mar/2018] Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n1/27135.pdf>>.
- [2] Conhecimento, atitude e prática do uso de pílula e preservativo entre adolescentes universitários. Rev. Bras. Enferm, Brasília – DF. 2008; 61(1):11-17. [acesso 20 mar 2018] Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672008000100002>.
- [3] Interações medicamentosas de anticoncepcionais com antimicrobianos e álcool relacionado à prática de automedicação. Enciclopédia Biosfera, Goiânia. 2011; 7(13):1451-1465, 2011. [acesso 20 mar 2018] Disponível em: <<http://www.conhecer.org.br/enciclop/2011b/ciencias%20da%20saude/interacoes%20medicamentosas.pdf>>.
- [4] Conhecimento de usuárias de anticoncepcional oral combinado de baixa dose sobre o método. Rev. Latino-AM. Enfermagem, Pernambuco. 2013; 21(4):1-7. [acesso 20 mar 2018] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v21n4/pt_0104-1169-rlae-21-04-0928.pdf>.
- [5] Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. J. Am. Acad. Dermatol., Virgínia. 2002; 46(6):917-923. [acesso 20 mar 2018] Disponível em: <retirado do banco de dados da Ufes>.
- [6] Conceitos gerais sobre agentes microbianos. 2008. 18 f. Artigo Científico para obtenção do Título de Especialista em Microbiologia Clínica – Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, 2008. [acesso 20 mar 2018] Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/microbiologim/micro11.pdf>.
- [7] Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., São Paulo. 2011; 33(4):303-309, 2011. [acesso 21 mar 2018] Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n6/a07v33n6.pdf>>.
- [8] Inhibition of oral contraceptive effectiveness by concurrent antibiotic administration. J. Periodontol, Morristown. 1984; 56(1):18-20. [acesso 21 mar 2018] Disponível em: <retirado do banco de dados da Ufes>.
- [9] Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). Rev. Cir. Traumatol. Buco-maxilo-fac, Pernambuco. 2008; 7(2): [acesso 21 mar 2018] Disponível em: <<http://www.revistacirurgiabmf.com/2007/v7n2/v7n21.pdf>>.
- [10] Uso judicioso de medicamentos em crianças. J. pediatr., Porto Alegre. 2003; 79(1):107-114. [acesso 21 mar 2018] Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v79s1/v79s1a12.pdf>>.
- [11] Brody, M. T.; Mineman, K. P. Farmacologia humana. 4. ed. Rio de Janeiro: El- sevier, 2006.
- [12] Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. Revista de Saúde Pública, São Paulo. 2002; 36(5):553-558. [acesso 21 mar 2018] Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102002000600003&script=sci_arttext>.
- [13] Consolaro MEL, Maria-Engler SS. Citologia clínica cérvicovaginal: texto e atlas. 1. ed. São Paulo: Roca, 2012.
- [14] Effect of antibiotics on the effectiveness of oral contraceptive. Rev. Odontol. Univ São Paulo, São Paulo. 1998; 12(3):237-240. [acesso 22 abril 2018] Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010306631998000300007&script=sci_arttext>.
- [15] Costa CSF. Contraceptivos Orais. 2011. 71 f. Dissertação (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) - Departamento de Química e Farmácia, Universidade do Algarve, Portugal, 2011. Disponível em: <<http://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/17571/1/no-FINAL%5B1%5D.pdf>>. Acesso em: 22/04/2018.
- [16] Costanzo LS. Fisiologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1999.
- [17] Dangelo, J. G.; Fattini, C. A. Anatomia humana básica. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2006.
- [18] Uso Racional de Antibióticos: uma experiência para educação em saúde com escolares. Ciênc. Saúde Colet., Rio de Janeiro. 2012; 17(5):1323-1331. [acesso 22 abril 2018] Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/csc/v17n5/a26v17n5.pdf>>.
- [19] Importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. Revis. Brasil. Ciênc. Farmac., São Paulo. 2006; 42(4):475-485. [acesso 22 abril 2018] Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbcf/v42n4/a02v42n4.pdf>>.

- [20] O consumo de bebidas alcoólicas entre estudantes universitárias e o conhecimento dos riscos entre seu uso combinado com contraceptivos orais. Rev. Inst. Ciênc. Saúde, São Paulo. 2009; 27(4):366-73. [acesso 22 abril 2018] Disponível em: <http://200.136.76.129/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2009/04_out_dez/V27_n4_2009_p366-373.pdf>.
- [21] Associação de antibióticos e contraceptivos orais. Rev. Ciênc. Méd. Biol., Bahia, v. 4, n. 3, p. 221-225, 2005. [acesso 22 abril 2018] Disponível em: <<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/artic le/view/4204/3077>>.
- [22] Family planning worldwide, 2008 data sheet. Population Reference Bureal, Wa-shington D. C. 2008. [acesso 20 mar 2018] Disponível em: <<http://www.prb.org/pdf08/fpds08.pdf>>.
- [23] Fuchs, F. D.; Wannmacher, L. Farmacologia clinica: fundamentos da terapêutica racional. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2014.
- [24] Friedman, C. I.; Huneke, AL, Kim, MH, Poweel, J. The effect ampicillin on Oral contraceptive effectiveness. Obstet. Gynecol., Ohio. 1980; 55(1):33-37. [acesso 22 abril 2018] Disponível em: <Retirado no banco de dados da UFES>.
- [25] Gartner LP, Hiaat JL. Tratado de histologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2003.
- [26] Success with oral contraceptives: a pilot study. Contraception, Chigaco. 2004; 69(5):413-418, [acesso 24 abril 2018]. Disponível em: <[http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(03\)00350-0/abstract](http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(03)00350-0/abstract)>.
- [27] Golan DE, et al. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2014.
- [28] Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996.