



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA

***INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO  
CONTRACETIVOS HORMONAIIS***

**Silvana Agostinho Martins, n.º 37071**

**Dissertação final**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Vera Ribeiro  
Marques

**2013**



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA

***INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO  
CONTRACETIVOS HORMONAIS***

**Silvana Agostinho Martins, n.º 37071**

Dissertação final

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Vera Ribeiro  
Marques

**2013**

# INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO CONTRACETIVOS HORMONAIS

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

A handwritten signature in blue ink that reads "Silvana Agostinho Martins". The signature is written in a cursive style and is enclosed within a hand-drawn oval.

*Copyright Silvana Agostinho Martins*

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## ***Dedicatória e agradecimentos***

Quero começar por agradecer à minha mãe, aquela pessoa que nunca desiste de nós, que quer sempre o nosso bem, que luta por nos dar o melhor. O seu apoio foi importantíssimo para ultrapassar certos períodos e ela é o meu pilar. Adoro-a do fundo do coração e obrigada por tudo.

À minha irmã, que sempre me aturou desde pequena. Sei que tivemos, e temos, os nossos choques, mas estamos sempre ali uma para a outra. Um beijo enorme.

À Micaela, aquela amiga de faculdade que se tornou amiga para sempre. Obrigada por me aturares, especialmente naqueles piores momentos. Obrigada pelos momentos divertidos. Obrigada pelas cartadas no café. Obrigada por seres a minha confidente.

Ao Afonso. Obrigada por lidares com o mau humor esporádico. Obrigada pelos momentos disparatados. Obrigada.

Ao Gonçalo, o meu rochedo. Não existem palavras suficientes para expressar o que sinto.

À Filipa, a minha mais querida e antiga amiga.

À Professora Vera Marques quero agradecer todos os ensinamentos, todos os conselhos e todas as oportunidades.

Aos professores, agradeço a paciência que têm com os alunos e a capacidade que têm de nos inspirar.

## Resumo

Em Portugal, segundo o 4º Inquérito Nacional de Saúde (2009), cerca de 85% da população feminina em idade fértil usa um método contraceptivo, sendo os contraceptivos orais o método hormonal mais popular (cerca de 66%). Os efeitos de um medicamento, quando administrado concomitantemente com outros medicamentos, podem ser diferentes dos esperados caso o medicamento fosse administrado sozinho. Uma vez que os contraceptivos hormonais são largamente utilizados pela população feminina, torna-se necessário averiguar as interações que podem ocorrer entre esta classe farmacológica e outros fármacos. As enzimas de fase I, nomeadamente os CYP, estão muito envolvidos na ocorrência de interações farmacocinéticas, pois têm muitos substratos e são os principais metabolizadores de xenobióticos. Os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos também podem ser influenciados ao nível da absorção, do metabolismo de fase II e dos transportadores. Enquanto em alguns casos não existe um impacto clínico significativo resultante da interação dos contraceptivos hormonais com outras classes farmacológicas, como é o caso dos bloqueadores  $\beta$  e do etoricoxib, noutros casos o efeito clínico é comprometido; o hipericão e a rifampicina influenciam a eficácia contraceptiva dos contraceptivos hormonais, ao passo que estes diminuem a eficácia terapêutica da lamotrigina (resultando em convulsões) ou potenciam a ocorrência de efeitos adversos (como é o caso da clopromazina). Torna-se necessária a adoção de mecanismos e protocolos de prescrição e aconselhamento médico que minimizem a co-prescrição de fármacos que possam interagir com os contraceptivos hormonais. Adicionalmente, é preciso uma consciencialização dos profissionais das farmácias para a leviandade de dispensa de contraceptivos hormonais sem prescrição médica. Um bom conhecimento das interações medicamentosas leva à sua deteção, avaliação e impedimento; o maior contacto entre os profissionais de saúde e as mulheres em idade fértil é um também um fator a ter em conta para evitar e resolver este tipo de situações.

Palavras-chave: contraceptivos hormonais; interações farmacocinéticas; citocromo P450; indução enzimática; inibição enzimática; transportadores; SULT; UGT

## **Abstract**

In Portugal, according to the 4<sup>th</sup> National Health Inquiry (2009), about 85% of the women in reproductive age use contraception methods, being the oral contraceptives the most popular hormonal contraception method. The effects of a drug, when given together with other medications, can be different than the effects when given alone. Since the hormonal contraceptives are vastly used by the female population, it is necessary to investigate the possible interactions between these drugs and other medications. Metabolism phase I enzymes, especially CYP, are deeply involved in pharmacokinetic interactions because they are the mainly xenobiotic metabolizing enzymes. The drug pharmacokinetic parameters can also be influenced by absorption, phase II metabolism and by transporters. Although in some cases there is no significant clinical implications, which is the case for beta blockers and etoricoxib, in other cases the clinical therapeutic effect is compromised; St. John's wort and the antibiotic rifampicin influence the contraceptive effect of hormonal contraceptives, and hormonal contraceptives can diminish the clinical effect of lamotrigine (resulting in convulsions) or enhance the possibility of adverse effects (such with chlorpromazine). It is then necessary to adopt mechanisms and protocols of prescription and medical advice to minimize the co-prescription of drugs that may interact with each other. A solid knowledge of drug interactions leads to their detection, evaluation and prevention; promoting relationships between doctor and patient is also a key factor to prevent and resolve this kind of problems.

Key words: hormonal contraception; pharmacokinetic interactions; cytochrome P450; enzymatic induction; enzymatic inhibition; transporters; SULT; UGT

## Índice

Resumo / Abstract.....	5
Índice de figuras.....	10
Índice de quadros.....	11
Lista de abreviaturas .....	12
1. Introdução.....	15
2. Aparelho sexual e reprodutor feminino .....	17
2.1. Anatomia feminina.....	17
2.2. Ciclo menstrual.....	18
3. Métodos contraceptivos hormonais .....	20
3.1. Contraceção feminina.....	20
3.1.1. Contraceptivos orais.....	20
3.1.2. Contraceptivos transdérmicos .....	23
3.1.3. Anel vaginal.....	24
3.1.4. Contraceptivos de longa duração.....	25
3.1.5. Dispositivos intrauterinos.....	26
3.1.6. Contraceção de emergência .....	27
3.2. Contraceção masculina .....	28
3.2.1. Controlo endócrino da função testicular.....	28
3.2.2. Princípios da contraceção hormonal masculina.....	29
3.2.3. Formulações contendo apenas androgénios .....	29
3.2.4. Formulações contendo androgénios e progestagénios.....	31
3.2.5. Formulações contendo androgénios e análogos da GnRH.....	33
3.2.6. Diferenças na resposta às diferentes formulações .....	34
4. Farmacologia dos contraceptivos hormonais.....	36
4.1. Estrogénios.....	36

4.1.1. Etinilestradiol .....	37
4.1.2. Valerato de estradiol e 17 $\beta$ -estradiol .....	42
4.2. Progestagénios.....	43
5. Interações farmacocinéticas relacionadas com a absorção.....	48
5.1. Antidiabéticos.....	48
5.2. Medicamentos para o tratamento da litíase biliar.....	48
6. Interações farmacocinéticas envolvendo isoenzimas CYP.....	50
6.1. Indução das isoenzimas CYP .....	50
6.1.1. Antibióticos.....	51
6.1.2. Antiepiléticos e anticonvulsivantes .....	52
6.1.3. Ação específica nas perturbações do ciclo sono-vigília .....	54
6.1.4. Anti-hipertensores.....	55
6.1.5. Antifúngicos.....	55
6.1.6. Imunomoduladores.....	56
6.2. Inibição das isoenzimas CYP .....	56
6.2.1. Antiepiléticos e anticonvulsivantes .....	57
6.2.2. Teofilina.....	57
6.2.3. Anticoagulantes.....	58
6.2.4. Aprepitant.....	58
6.2.5. Inibidores da monoamina oxidase .....	59
6.2.6. Antifúngicos.....	60
6.2.7. Anti-hipertensores.....	62
6.2.8. Relaxantes musculares.....	62
6.2.9. Psicofármacos.....	63
6.2.10. Antiparasitários.....	65
6.2.11. Modificadores da secreção gástrica .....	65

7. Interações envolvendo o metabolismo dependente de SULT ou UGT .....	67
7.1. Paracetamol.....	67
7.2. Antiepiléticos e anticonvulsivantes.....	68
7.3. Psicofármacos.....	68
7.4. Antidislipídemicos.....	69
7.5. Inibidores seletivos da COX2 .....	69
8. Interações envolvendo transportadores .....	71
8.1. Psicofármacos.....	71
9. Interações envolvendo mais que uma via metabólica.....	73
9.1. Anti-hipertensores.....	73
9.2. Produtos naturais e suplementos alimentares.....	74
9.3. Antidiabéticos.....	76
9.4. Antirretrovirais .....	77
9.5. Antidislipídemicos.....	81
10. Outras interações descritas.....	82
10.1. Antifúngicos.....	82
10.2. Antidiabéticos .....	82
11. Conclusão .....	85
12. Bibliografia.....	87

## Índice de figuras

Figura 2.1 – Órgãos reprodutivos internos femininos (visão posterior).....	17
Figura 2.2 – Eventos de um ciclo menstrual de 28 dias.....	18
Figura 3.1 – Mecanismo endócrino que controla a função testicular.....	28
Figura 4.1 – Fórmulas estruturais dos estrogénios esteroides.....	36
Figura 4.2 – Reação de conversão de mestranol em etinilestradiol.....	37
Figura 4.3 – Principais vias metabólicas do 17 $\alpha$ -etinilestradiol.....	38
Figura 4.4 – Disposição do EE após administração oral e transporte de EE-Sul.....	40
Figura 4.5 – Taxa de formação dos conjugados glucuronados de EE nas posições 3-O e 17-O na presença de microssomas hepáticos (HLM) e diversas isoformas da proteína UGT; concentrações finais de EE de 2 nmol/L (a) e 200 nmol/L (b).....	41
Figura 4.6 – Progestagénios derivados da 19-nortestosterona e 17-espironolactona.....	44
Figura 4.7 – Progestagénios derivados da 17-OH progesterona e 19-norprogesterona.....	45

## **Índice de quadros**

Quadro 3.1 – Contracetivos orais combinados disponíveis no mercado.....	22
Quadro 4.1 – Classificação dos progestagénios.....	44
Quadro 4.2 – Propriedades farmacológicas dos progestagénios.....	46

## Lista de abreviaturas

- ABC – Transportador de efluxo dependente de ATP (“*ATP-binding cassette*”)
- AUC – Área sob a curva (“*area under the plasma drug concentration-time curve*”),  
exposição total de um organismo a um fármaco
- BCRP – Proteína de resistência no cancro da mama (“*breast cancer resistance protein*”); também denominado por ABCG2
- CHC – Contracetivos hormonais combinados
- CMA – Cloromadinona
- CO – Contracetivo oral
- COX – Glicoproteína Cicloxigenase (também conhecida por prostaglandina H2 sintase)
- CYP – Superfamília das enzimas Citocromo P450
- DHT – Dihidrotestosterona
- DIU – Dispositivo intrauterino
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- DNG – Dienogest
- DMPA – Acetato de medroxiprogesterona injetável
- DRSP – Drospirenona
- DSG – Desogestrel
- E2 – 17 $\beta$ -estradiol
- E2V – Valerato de estradiol
- EE – Etinilestradiol
- EEG – Glucuronato de etinilestradiol
- EE-Sul – Sulfato de etinilestradiol
- ENG – Etonogestrel
- FSH – Hormona folículo-estimulante (“*follicle-stimulating hormone*”)
- GES – Gestodeno
- GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofina (“*gonadotropin-releasing hormone*”)

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana (*“human immunodeficiency virus”*)

INNTR – Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa

IP – Inibidores da protease

LH – Hormona luteinizante (*“luteinizing hormone”*)

LNG – Levonorgestrel

MDR – Transportador responsável pela resistência múltipla a fármacos (*“Multidrug resistance”*)

MENT – 17 $\alpha$ -Metil-19-Nortestosterona

MRP – Proteínas associadas à resistência múltipla (*“multidrug resistance-related protein”*)

NES – Nestorone<sup>®</sup>

NET – Noretisterona

NET-EN – Enantato de noretisterona

NOMAc – Nomegestrol

NTCP – Transportadores de taurocolato dependentes de sódio (*“sodium-taurocholate cotransporting polypeptide”*)

OAT – Transportador de aniões orgânicos (*“organic anion transporter”*)

OATP – *Polipéptido* transportador de aniões orgânicos (*“organic anion-transporting polypeptide”*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

P-gp – Glicoproteína P, MDR1. ABCB1

PXR – Recetor de Pregnanos X (*“pregnane X receptor”*)

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SHBG – Globulina de ligação a hormonas sexuais (*“sex hormone binding globulin”*)

SULT – Enzima sulfotransferase

THS – Terapêutica Hormonal de Substituição

UGT – Enzima UDP-glucuroniltransferase

UT – Undecanoato de testosterona

## 1. Introdução

A população mundial cresce a níveis alarmantes, podendo chegar aos 9,3 bilhões em 2050. Enquanto algumas nações sentem uma explosão populacional, outras mostram um crescimento negativo. A taxa de crescimento populacional futura está dependente da taxa de fertilidade, cujos valores diminuíram bastante nas últimas décadas. É neste contexto que entra o conceito de contraceção, um método de controlo populacional extremamente importante <sup>1</sup>. Nos últimos cinquenta anos foram alcançados progressos constantes na investigação no campo da contraceção. Os contracetivos atuais, hormonais e não hormonais, melhoraram, principalmente, a vida das mulheres através da redução de diversas doenças que contribuía para o aumento da morbilidade. Os contracetivos hormonais são desenhados especialmente para as mulheres, mas já existem ensaios clínicos com resultados promissores para a contraceção hormonal na população masculina <sup>2</sup>.

Em Portugal, segundo o 4º Inquérito Nacional de Saúde (2009), cerca de 85% da população feminina em idade fértil usa um método contracetivo, sendo os contracetivos orais o método hormonal mais popular (cerca de 66%) <sup>3</sup>.

Os efeitos de um medicamento, quando administrado concomitantemente com outros medicamentos, podem ser diferentes dos esperados caso o medicamento fosse administrado sozinho. Uma vez que os contracetivos hormonais são largamente utilizados, especialmente pela população feminina, torna-se necessário averiguar as interações que podem ocorrer entre esta classe farmacológica e outros fármacos, que muitas vezes são consumidos em regime de automedicação. As interações medicamentosas podem ser ligeiras e não provocar um efeito muito diferente do esperado ou podem resultar em falha terapêutica.

As interações medicamentosas são cada vez mais frequentes, pois existem cada vez mais fármacos e combinações de fármacos e as pessoas estão cada vez mais polimedicadas <sup>4</sup>.

Uma interação medicamentosa corresponde à modificação do efeito de um fármaco pela administração *a priori* ou concomitante de outro fármaco. As interações medicamentosas podem ser classificadas como farmacocinéticas ou farmacodinâmicas <sup>5</sup>.

As interações farmacodinâmicas correspondem às interações em que um determinado fármaco causa uma alteração na relação dose/resposta de outro fármaco quando administrados em simultâneo <sup>6</sup>. Quando dois fármacos são administrados simultaneamente, a resposta produzida pode ser classificada em: aditiva (o efeito combinado dos dois fármacos é igual à soma do efeito de cada um quando administrado sozinho), sinérgica (o efeito combinado dos dois fármacos é muito superior à soma do efeito de cada um quando administrado sozinho), ou antagonística (os fármacos vão interferir com o efeito um do outro, ou deixa de ser observado qualquer efeito) <sup>7</sup>. Para além da classificação em relação à resposta produzida, as interações farmacodinâmicas também podem ser definidas consoante o local onde ocorre a interação, se ocorrem ao nível do recetor ou local de ação do fármaco, ou se ao nível do sistema fisiológico <sup>6</sup>.

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um fármaco afeta a disposição no organismo de outro fármaco e podem ocorrer ao nível da absorção, distribuição, metabolismo ou excreção; as interações farmacocinéticas mais importantes acontecem ao nível do metabolismo do fármaco ou ao nível da ligação às proteínas <sup>4,8</sup>. O estudo da absorção, da distribuição, do metabolismo e da excreção do fármaco permite calcular alguns parâmetros farmacocinéticos importantes (descritos em seguida) para caracterizar eventuais interações. A área sob a curva (“*area under the plasma drug concentration-time curve*” – AUC) é um parâmetro que reflete exposição total do organismo a um fármaco; é inversamente proporcional à eliminação do fármaco, ou seja, quanto maior a eliminação, menor o tempo que o fármaco está em circulação e menor a exposição do organismo ao fármaco. A biodisponibilidade corresponde à fração da dose de fármaco administrada que é absorvida e chega à circulação sistémica na forma livre. A eliminação (“*clearance*”) de um fármaco corresponde à taxa de excreção dividida pela concentração plasmática; reflete a eliminação do fármaco por, geralmente, metabolismo hepático ou excreção renal. O tempo de semivida de um fármaco corresponde ao tempo que passa até que a concentração plasmática ou quantidade de fármaco no organismo seja reduzida a metade <sup>6</sup>.

Este trabalho visa abordar as interações mais frequentes entre os contraceptivos hormonais femininos e outras classes farmacológicas, focando-se, principalmente, nas interações farmacocinéticas.

## 2. Aparelho sexual e reprodutor feminino

### 2.1. Anatomia feminina

A genitália interna feminina, composta pelos ovários e sistema de ductos, está localizada na cavidade pélvica. O sistema de ductos, integrando os tubos uterinos, o útero e vagina, tem como principais funções transportar e assegurar as necessidades das células reprodutivas e de um feto em desenvolvimento. Os órgãos externos femininos são referidos como a genitália externa <sup>9</sup>.

Os ovários – gónadas femininas – são os principais órgãos de reprodução de uma mulher (figura 2.1).

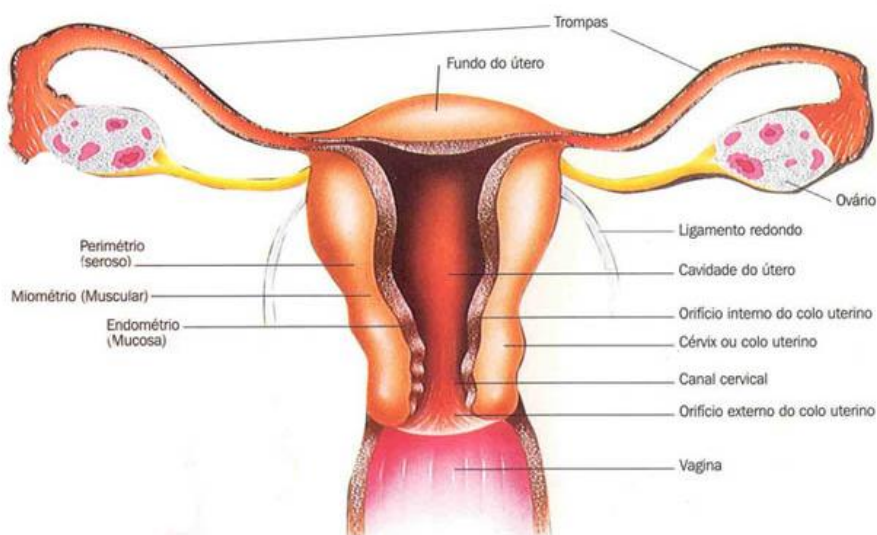


Figura 2.1 – Órgãos reprodutivos internos femininos (visão posterior). Adaptado de <sup>10</sup>.

Os ovários são responsáveis pela produção dos gametas femininos e das hormonas estrogénio e progesterona; os estrogénios incluem o estradiol (estrogénio mais abundante e principal responsável pelos efeitos estrogénicos nos humanos), o estriol e a estrona.

O ovário contém um córtex exterior, que alberga os gametas em formação, e uma medula interior, onde se localizam os vasos sanguíneos maiores e nervos. É possível encontrar no tecido conjuntivo altamente vascularizado do córtex ovariano pequenas estruturas chamadas folículos ovarianos. Cada folículo contém um ovo imaturo – oócito <sup>9</sup>.

O útero (figura 2.1) é um órgão localizado na pélvis que recebe, retém e nutre um óvulo fertilizado. A maior porção do útero é chamada de corpo; a região arredondada superior à entrada dos tubos uterinos corresponde ao fundo. O cérvix, ou colo do útero, é uma região estreita que liga o útero à vagina; a mucosa do canal cervical (cavidade do cérvix) contém glândulas cervicais que segregam um muco que preenche o canal cervical e a porção vaginal do cérvix, supostamente para bloquear a propagação de bactérias da vagina para o útero e a entrada de espermatozoides em qualquer altura que não a meio do ciclo menstrual <sup>9</sup>.

## 2.2. Ciclo menstrual

O ciclo menstrual de uma mulher tem três fases: folicular, ovulação e lútea. Este ciclo é influenciado pelas relações hormonais entre o hipotálamo, a hipófise anterior e os ovários. Em resposta à estimulação por adrenalina e noradrenalina, o hipotálamo liberta a hormona libertadora de gonadotrofina (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH), que, por sua vez, estimula a libertação de gonadotrofinas, hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone* – FSH) e hormona luteinizante (*luteinizing hormone* – LH) pela hipófise anterior <sup>11</sup>.

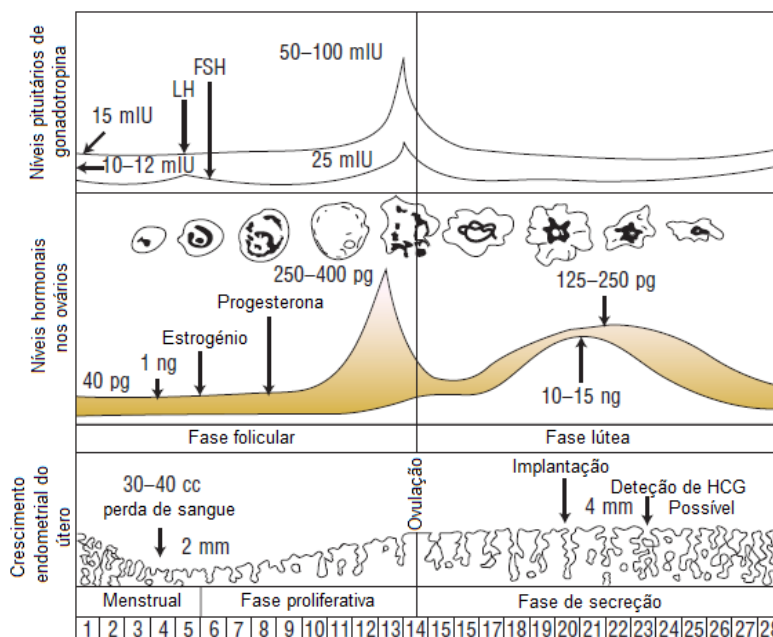


Figura 2.2 – Eventos de um ciclo menstrual de 28 dias. Adaptado de <sup>11</sup>.

O primeiro dia do ciclo menstrual marca o início da fase folicular, com um aumento dos níveis de FSH e do crescimento e desenvolvimento de folículos, como ilustrado na figura 2.2. Entre os dias 5 e 7 do ciclo, um dos folículos predomina sobre os restantes e liberta estradiol e inibina, o que vai causar um *feedback* negativo na secreção de GnRH pelo hipotálamos e FSH pela hipófise anterior; isto vai resultar na atresia dos restantes folículos <sup>11</sup>.

Para que o folículo dominante sobreviva e possa mais tarde libertar o ócito necessita de receber uma estimulação constante por FSH, permitindo o seu crescimento, o desenvolvimento de mais recetores para FSH e LH e a síntese de estradiol, progesterona e androgénio. O estradiol cessa o fluxo menstrual do ciclo anterior através do engrossamento do revestimento endometrial do útero para o preparar para a implantação embriónica. A hormona FSH, por sua vez, regula a enzima aromatase que converte os androgénios em estrogénios no folículo; a acumulação de androgénios (devido à estimulação contínua por FSH e a deficiências na enzima aromatase) resulta na morte do folículo. O estrogénio é responsável pela produção de um muco cervical aguado e fino que permitirá o transporte do sémen durante a fertilização <sup>11</sup>.

Sensivelmente a meio do ciclo menstrual ocorre um pico dos níveis da hormona LH (figura 2.2); este pico de concentração, que ocorre cerca de 28 a 32 horas antes da rutura do folículo, é o melhor indicador clínico da ovulação. O pico de LH, resultante dos elevados níveis de estradiol, estimula as fases finais da maturação folicular e rutura do folículo com libertação do ócito – ovulação. Após este evento, o ócito libertado segue até às trompas de Falópio, onde pode ser fertilizado e posteriormente transportado para o útero para a implantação embriónica <sup>11</sup>.

Após a libertação do ócito, o folículo luteinizado transforma-se no corpo lúteo, que sintetiza androgénio, estrogénio e progesterona. Esta última ajuda a manter o revestimento endometrial, o qual mantém o embrião implantado, garantindo a gravidez; a progesterona também inibe a libertação de GnRH e gonadotrofinas, prevenindo a formação de novos folículos. Caso não ocorra fertilização ou implantação, o corpo lúteo degenera e a produção de progesterona diminui. À medida que a concentração de progesterona diminui, ocorre o derramamento endometrial (menstruação) e dá-se o início de um novo ciclo menstrual. No final da fase lútea os níveis de estrogénio e progesterona são baixos e os níveis de FSH começam a aumentar, resultando no recrutamento folicular para o próximo ciclo <sup>11</sup>.

### **3. Métodos contraceptivos hormonais**

#### **3.1. Contraceção feminina**

Os contraceptivos hormonais combinados (CHC) contêm uma combinação de estrogénio e progestagénio ou são compostos unicamente por progestagénios. Os estrogénios sintéticos encontrados nos contraceptivos hormonais disponíveis são o etinilestradiol (EE) e mestranol; este último necessita de ser convertido no metabolito farmacologicamente ativo (etinilestradiol) no fígado e estima-se que seja 50% menos potente que o EE. Os progestagénios utilizados nos contraceptivos hormonais incluem o desogestrel e o seu metabolito ativo (etonogestrel), drospirenona, diacetato de etinodiol, norgestimato e o seu metabolito ativo (norelgestromina), noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestrel e o seu metabolito ativo (levonorgestrel) e acetato de medroxiprogesterona, entre outros <sup>11</sup>.

Estão disponíveis no mercado, desde os anos 60, preparações de contraceptivos orais, mas atualmente as opções incluem adesivos transdérmicos, anéis vaginais contraceptivos, implantes e injetáveis à base de progestagénios e dispositivos intrauterinos <sup>6,11</sup>.

##### **3.1.1. Contraceptivos orais**

Os contraceptivos orais (CO) são vastamente utilizados mundialmente e, desde a sua introdução nos anos 60, providenciam um método de controlo de gravidez seguro, fiável e económico. Quando usados corretamente, a sua eficácia atinge os 99% <sup>6,11,12</sup>.

A maior parte dos COs contém um estrogénio e um progestagénio. Os estrogénios sintéticos mais usados, etinilestradiol (EE) e mestranol, inibem a ovulação, enquanto os progestagénios (compostos derivados da 19-nortestosterona) suprimem a secreção de LH, criando assim um ambiente hostil para os espermatozoides <sup>6,12</sup>.

Os COs monofásicos contêm quantidades fixas de estrogénios e progestagénios em cada comprimido e são administrados durante 21 dias seguidos, com uma pausa de 7 dias sem tomar qualquer comprimido ou com administração de placebos. As preparações bifásicas e trifásicas consistem em dois ou três comprimidos que contêm quantidades variáveis de estrogénio e progestagénio para o ciclo de 21 dias, com a pausa de 7 dias. Este método reduz a concentração de esteroides administrados e aproxima a razão estrogénios/progestagénios daquela que naturalmente ocorre durante o ciclo menstrual

<sup>6,11</sup>. Existem também preparações de COs com um maior número de comprimidos ingeridos por ciclo; passa de um ciclo de 21 dias para 84 dias, com uma pausa de 7 dias, resultando em apenas 4 ciclos menstruais por ano <sup>11</sup>.

As primeiras gerações de COs continham mestranol, que foi posteriormente substituído por 150 µg de EE; as doses deste estrogénio sintético foram constantemente reduzidas e existe atualmente uma tendência para desenvolver COs com menor carga estrogénica a fim de reduzir os efeitos secundários relacionados com estrogénios (náuseas, cefaleias, dismenorreia, ganho de peso, entre outros). A maior parte dos COs contém entre 35 µg e 50 µg de estrogénio, geralmente EE; os COs de baixa dose estrogénica contêm 20 µg de EE e apenas uma pequena minoria de preparações contém mestranol <sup>12</sup>. As doses baixas de EE levam a uma diminuição significativa da ocorrência de trombose venosa e do risco cardiovascular <sup>11</sup>.

A maior parte dos progestagénios usados nas preparações de primeira e segunda geração de COs estava relacionada com a testosterona; são os derivados da 19-nortestosterona que, por possuírem efeitos androgénicos indesejáveis (acne, oleosidade e crescimento capilar) levaram ao desenvolvimento de novos compostos <sup>2</sup>. Os COs de terceira geração contêm novos progestagénios (desogestrel, drospirenona, gestodeno e norgestimato); estes potentes agentes progestacionais não têm efeito estrogénico e são menos androgénicos que os seus predecessores (comparação efetuada com o progestagénio levonorgestrel – LNG) <sup>12</sup>. Todavia, quando comparados com o LNG, não têm uma boa combinação com o EE e não apresentam um perfil de segurança maior. Por esta razão, iniciou-se a substituição do estrogénio sintético EE por estrogénios naturais – estradiol e valerato de estradiol (E2V). Uma preparação de E2V com dienogest demonstrou resultados favoráveis em estudos de homeostase e metabolismo, e na Europa foi aprovada uma preparação de estradiol e acetato de nomegestrol, com um perfil metabólico favorável <sup>2</sup>.

Em 1960 foram também introduzidas no mercado as “minipílulas”, preparações somente à base de progestagénios administradas todos os dias do ciclo menstrual, durante 28 dias, aproximadamente à mesma hora para exercerem eficazmente o seu efeito contraceptivo. Existe a possibilidade de este tipo de preparação falhar a inibição da ovulação, podendo dar origem a uma gravidez ectópica, isto é, uma gravidez cujo óvulo não é implementado no útero, mas sim nos ovários, abdómen ou colo do útero, com

elevadas probabilidades de implantar nas trompas de Falópio. Este tipo de contraceptivo é geralmente menos eficaz que os COs combinados <sup>11</sup>.

Atualmente existem no mercado diversas formulações de contraceptivos orais combinados, como se pode verificar pelo quadro 3.1.

Quadro 3.1 – Contraceptivos orais combinados disponíveis no mercado <sup>13</sup>.

Contraceptivos orais combinados	
Estrogénio	Progestagénio
Etinilestradiol	Ciproterona
	Cloromadinona
	Desogestrel
	Dienogest
	Drospirenona
	Gestodeno
	Levonorgestrel
Valerato de estradiol	Dienogest

### 3.1.1.1. Novas moléculas usadas na contraceção oral

Como referido anteriormente, existe uma nova tendência para substituir o tipo de estrogénios presente nos COs, sendo desenvolvidas preparações contendo estrogénios naturais como o 17 $\beta$ -estradiol, estetrol e valerato de estradiol (E2V). Os progestagénios utilizados também têm sofrido evoluções; foi demonstrado que antagonistas da progesterona, moduladores dos recetores de progesterona e ligandos ao recetor da progesterona são eficazes no bloqueio da ovulação e na prevenção da rutura do folículo <sup>2</sup>.

Em Maio de 2010, a FDA aprovou a comercialização pela Bayer de um CO combinado contendo E2V e dienogest. O E2V é um pró-fármaco do estrogénio natural 17 $\beta$ -estradiol, sendo rapidamente hidrolisado a estradiol após administração oral, e o dienogest é um derivado da 19-nortestosterona com forte atividade progestagénica *in vivo*; este progestagénio tem atividade antiandrogénica e não tem afinidade por recetores de estrogénio. Este CO exerce a sua ação anticoncepcional através da inibição da ovulação e da criação de condições desfavoráveis à fertilização e implantação (espessamento do muco cervical, diminuição da penetração dos espermatozoides e alterações endometriais) <sup>14</sup>.

### **3.1.2. Contracetivos transdérmicos**

Os sistemas transdérmicos mantêm um fluxo contínuo de administração de fármaco, promovendo a absorção pela pele e a manutenção de níveis plasmáticos constantes, evitando os altos e baixos de concentração de fármaco observados com o sistema entérico. Com este sistema também se evita a perda de biodisponibilidade causada pelo efeito de primeira passagem hepática e pela degradação enzimática no trato gastrointestinal. Devido à contínua administração de fármaco, os contracetivos transdérmicos têm uma menor incidência de efeitos adversos sistêmicos, quando comparados com os CO, muito possivelmente devido à ausência de picos plasmáticos de fármaco. À exceção de reações de hipersensibilidade no local de aplicação do adesivo, e que na maior parte das mulheres é bem tolerado, as reações adversas mais frequentes incluem cefaleias, náuseas e dismenorreia <sup>15</sup>.

O primeiro sistema contracetivo hormonal transdérmico disponível no mercado foi aprovado pela FDA em 2001 e consiste num sistema de matriz que contém 0,75 mg de EE e 6 mg de norelgestromina, o metabolito farmacologicamente ativo do norgestimato – Ortho Evra<sup>®</sup>. O adesivo é colocado no abdômen, nádegas ou parte superior do tronco ou braço durante três semanas, com libertação e manutenção dos níveis de estrogénio e progestagénio, e a quarta semana decorre sem o adesivo <sup>11,15</sup>. A administração transdérmica de norelgestromina e EE evita a degradação enzimática e o efeito de primeira passagem que decorre na administração oral do contracetivo <sup>15</sup>.

Este método é tão eficaz quanto os CO em mulheres de baixo peso; existem estudos que demonstram a perda do efeito contracetivo em mulheres que pesam mais de 90kg. O fabricante avisa que as mulheres aderentes a este método estão expostas a uma concentração de 60% superior de estrogénio que aquelas que adotaram o método oral de ingestão de 35 µg de EE, devido à ausência de metabolismo hepático de primeira passagem com o sistema transdérmico <sup>11</sup>.

#### **3.1.2.1. Novos sistemas transdérmicos**

Têm sido desenvolvidos sistemas transdérmicos com outros progestagénios, tais como LNG, gestodeno (GES) ou Nestorone<sup>®</sup> (NES). Estes progestagénios têm uma ação antiovatória potente e, em doses baixas, podem ser ativos em sistemas transdérmicos, geralmente em combinação com um estrogénio; para sistemas transdérmicos com LNG

ou GES, o estrogénio preferível é o EE devido à sua capacidade de contrabalançar a androgenicidade dos progestagénios <sup>2</sup>.

Existem alguns sistemas em desenvolvimento, tais como um adesivo contendo 1,9 mg de GES e 0,9 mg de EE, ou um adesivo em fase II de um ensaio clínico contendo apenas LNG; este adesivo contraceutivo teria a vantagem de ser indicado para mulheres com dificuldade de aderência a métodos contraceuticos, intolerantes a estrogénios e/ou a amamentar <sup>2</sup>.

O progestagénio não-androgénico derivado da 19-nortestosterona, NES, tem sido alvo de investigação para ser incluído num sistema transdérmico em forma de gel. Este progestagénio não é ativo quando administrado oralmente e verificou-se que uma dose de 1,2 mg/dia inibe a ovulação em 83% dos casos no estudo realizado <sup>16</sup>, e que a combinação com o estradiol leva à inibição eficaz do crescimento folicular e da ovulação. Outra formulação também no início de estudos farmacocinéticos consiste num spray de aplicação tópica de NES com um estrogénio (EE ou estradiol) <sup>2</sup>.

### **3.1.3. Anel vaginal**

A falta de aderência por parte das mulheres aos CO levou ao desenvolvimento de outros sistemas contraceuticos. A contraceção hormonal vaginal é um método com um produto disponível no mercado desde 2001. O NuvaRing<sup>®</sup> ou o Circlet<sup>®</sup> é um anel vaginal flexível, com 54 mm de diâmetro e 4 mm de espessura. O anel exterior é composto por um co-polímero que contém cristais de etonogestrel (ENG), o metabolito ativo de desogestrel, e EE. O anel contém esteroides suficientes para manter concentrações plasmáticas estáveis durante as três semanas do ciclo, libertando 15 µg/dia de EE e 120 µg/dia de ENG, seguindo-se uma semana de pausa <sup>2,11,17</sup>. O controlo do ciclo menstrual com o anel vaginal é tão bom ou melhor que com os CO, com uma baixa incidência de efeitos adversos.

A contraceção hormonal vaginal tem como base a rápida absorção das hormonas pelo epitélio vaginal para a circulação sanguínea, alcançando rapidamente o estado estacionário, prevenindo o desenvolvimento folicular e a ovulação <sup>2</sup>.

### **3.1.3.1. Outros métodos de contraceção hormonal vaginal em desenvolvimento**

Têm sido estudados anéis vaginais contendo outros progestagénios, como o NES. Um anel em estudo clínico (fase III) liberta 150 µg/dia de NES e 15 µg/dia de EE durante três semanas, com pausa de uma semana; um outro anel em fase II contém NES com estradiol <sup>2</sup>. O NES não se liga a recetores androgénicos ou estrogénicos, podendo minimizar alguns efeitos adversos <sup>17</sup>.

Um outro anel vaginal comercializado na América Latina contém apenas progesterona; este anel foi desenvolvido para libertar cerca de 10 mg/dia de progesterona e pode ser usado durante três meses. É especialmente indicado para mulheres a amamentar <sup>2,17</sup>.

A administração de acetato de ulipristal através do epitélio vaginal leva a uma inibição de 90% da ovulação; este sistema também se encontra em fase de ensaio clínico <sup>2</sup>.

### **3.1.4. Contracetivos de longa duração**

Quando administradas sob a forma de injetáveis ou implantes, as hormonas esteroides providenciam uma contraceção a longo prazo, com taxas de sucesso idênticas às da esterilização feminina <sup>11</sup>.

Os progestagénios são os compostos de eleição, pois a exposição a este tipo de fármaco bloqueia os picos de LH, prevenindo a ovulação; no entanto, se ocorrer ovulação, os progestagénios irão reduzir a mobilidade do ovo nas trompas de Falópio. Mesmo que ocorra fertilização, os progestagénios reduzem o endométrio, diminuindo a probabilidade de implantação. Outra forma de impedir a fertilização corresponde à ação dos progestagénios sobre o muco cervical, engrossando-o, produzindo uma barreira contra os espermatozoides <sup>11</sup>.

#### **3.1.4.1. Progestagénios injetáveis**

Os contracetivos injetáveis à base de progestagénios disponíveis no mercado incluem o acetato de medroxiprogesterona injetável (DMPA) e enantato de noretisterona (NET-EN) <sup>2,11</sup>.

O DMPA é estruturalmente semelhante à progesterona e existem duas formulações com este progestagénio: DMPA 150 mg (Depo-Provera<sup>®</sup>) e DMPA 104 mg (Depo-SubQ Provera<sup>®</sup> 104). O segundo é injetado subcutaneamente no abdómen ou coxa da perna, enquanto o primeiro é administrado por injeção intramuscular no músculo glúteo ou deltoide, cinco dias depois da menstruação, e a ovulação é inibida durante três meses. Quando usado corretamente, a injeção de DMPA providencia um nível de contraceção de 99% <sup>11</sup>. Uma revisão Cochrane entre os injetáveis de DMPA e NET-EN (150 mg a cada três meses e 200 mg a cada dois meses, respetivamente) mostrou que ambos os injetáveis são eficazes, e que existe um aumento do efeito adverso amenorreia nas mulheres que recebem DMPA <sup>2</sup>.

### **3.1.4.2. Implantes subdérmicos de progestagénios**

Atualmente, o melhor implante contraceptivo disponível no mercado corresponde ao Implanon<sup>®</sup>, um implante de 4 cm que contém 68 mg de etonogestrel (ENG). Este implante é colocado, com a ajuda de um aplicador, debaixo da pele no braço. O progestagénio inibe a ovulação em 97% dos casos; o implante, desenhado para um período de utilização de três anos, liberta 60 µg/dia de ENG durante o primeiro mês, diminuindo para uma dose diária de 30 µg durante o restante período <sup>2,11</sup>.

#### **3.1.4.2.1. Outros implantes em desenvolvimento**

Tem sido estudada a possibilidade de desenvolver um implante de NES; este progestagénio tem a vantagem de poder ser utilizado no período pós-parto visto não ser ativo oralmente, e caso a criança ingira o progestagénio a partir do leite materno não haverá risco de intoxicação. Em mulheres que não estejam a amamentar, este implante não é tão eficaz <sup>2</sup>.

Outro implante em desenvolvimento e com boas taxas de contraceção corresponde a um implante de acetato de nomegestrol <sup>2</sup>.

### **3.1.5. Dispositivos intrauterinos**

Os dispositivos intrauterinos (DIU) são pequenos objetos em forma de “T” que são inseridos no útero; os DIU (de cobre e de levonorgestrel) provocam uma inflamação no

útero e aumentam a produção de prostaglandinas, resultando na supressão do endométrio, com uma eficácia contracecional de 99% <sup>2</sup>.

O dispositivo de levonorgestrel contém 52 mg de LNG; a taxa inicial de libertação do progestagénio é de 20 µg/dia e decorre após a inserção, diminuindo gradualmente para 10 µg/dia após cinco anos de utilização <sup>2,11,18</sup>. A sua principal ação anticoncepcional deriva do efeito local que o LNG provoca: espessamento do muco cervical, inibição da mobilidade e função dos espermatozoides dentro do útero e das trompas de Falópio, indução da expressão de glicodelina A (proteína que inibe a ligação dos espermatozoides ao ovo) e supressão do crescimento endometrial <sup>18</sup>.

### **3.1.6. Contraceção de emergência**

A contraceção de emergência é o único método contracetivo desenhado para prevenir a gravidez após a relação sexual. O tipo de fármacos usados na contraceção de emergência inclui elevadas doses de progestagénios e estrogénios ou somente de progestagénios <sup>2,19</sup>.

A FDA aprovou as seguintes preparações para serem usadas em contraceção de emergência: regime terapêutico de 1,5 mg de levonorgestrel (LNG); combinações de 100 µg de EE com 0,5 mg de LNG; 120 µg de EE com 0,5 mg ou 0,6 mg de LNG; e preparações de 30 mg de acetato de ulipristal. O método de 1,5 mg de LNG é atualmente a contraceção de emergência preferencial devido ao perfil de efeitos adversos e eficácia <sup>2,19</sup>.

Independentemente do método de escolha, a contraceção de emergência apenas é eficaz se aplicada até 72 horas após a relação sexual desprotegida <sup>19</sup>. Essencialmente, a contraceção de emergência inibe a ovulação, interrompe o desenvolvimento folicular e interfere com a maturação do corpo lúteo. Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos e menstruação irregular <sup>2,19</sup>.

### 3.2. Contraceção masculina

#### 3.2.1. Controlo endócrino da função testicular

O mecanismo hormonal que influencia o sistema reprodutor masculino envolve o hipotálamo, a hipófise e os testículos. A GnRH é libertada pelos neurónios no hipotálamo e estimula a hipófise anterior a produzir as gonadotrofinas LH e FSH que, por sua vez, desempenham um papel importante na estimulação da espermatogénese e na secreção de testosterona<sup>6,20</sup>. A LH é a principal hormona estimuladora da secreção da testosterona nos homens, que também pode ser potenciada pela FSH; a testosterona vai inibir diretamente a secreção de LH através de um feedback negativo<sup>6</sup>.

A testosterona é produzida nas células de Leydig presentes na zona exterior dos túbulos seminíferos nos testículos, sendo depois transportada para as células de Sertoli (que contêm recetores FSH e de androgénios), onde é convertida em dihidrotestosterona (DHT) e estradiol. O estradiol e a DHT são as hormonas que promovem o processo de formação dos espermatozoides<sup>6</sup>.

Pode-se concluir que a espermatogénese é estimulada pela FSH, LH e GnRH (figura 3.1.).

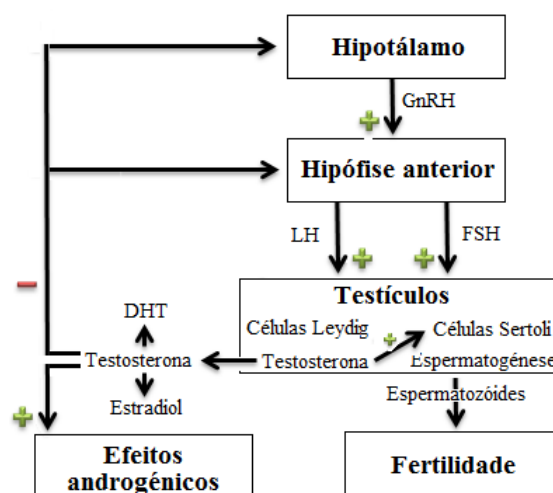


Figura 3.1 – Mecanismo endócrino que controla a função testicular. Adaptado de<sup>21</sup>.

### **3.2.2. Princípios da contraceção hormonal masculina**

Nos inícios dos anos 70, diversas organizações iniciaram investigações na área da contraceção hormonal masculina. O objetivo da contraceção hormonal masculina consiste na supressão da espermatogénese e na redução da concentração de espermatozoides até ser atingido o estado de azoospermia (ausência de espermatozoides no ejaculado), ou pelo menos até se obter uma concentração baixa o suficiente para ser considerada anticoncepcional (concentração inferior a um milhão de espermatozoides por mililitro de ejaculado, segundo a Organização Mundial de Saúde – OMS) <sup>1,21</sup>.

É impossível interromper a espermatogénese por métodos hormonais sem inibir a produção de androgénios; a inibição da FSH leva à redução da concentração de espermatozoides, mas não leva à azoospermia, e a inibição concomitante da FSH e da LH, apesar de poder originar azoospermia, origina sintomas de deficiência de androgénios.<sup>21</sup> Para se obter uma oligozoospermia (concentração de espermatozoides abaixo do valor de referência) ou azoospermia com efeito contracetivo, é necessário reduzir os níveis intratesticulares de testosterona (desregulando a espermatogénese), suprimir também a secreção de LH e FSH, e substituir a testosterona periférica para manter a androgenicidade <sup>1,21-23</sup>. Adicionalmente, outro grande objetivo consiste na reversibilidade da contraceção, ou seja, a concentração de espermatozoides deve regressar a um mínimo de 20 milhões/mL após o término do tratamento para que a fertilidade volte ao normal <sup>1,2,21</sup>.

Os estudos clínicos de eficácia realizados demonstraram que, quando a concentração de espermatozoides está abaixo de 1 a 5 milhões/mL, a eficácia do contracetivo hormonal masculino é de, aproximadamente, 95%.<sup>1,21,23</sup> Os estudos também reportam uma baixa incidência de efeitos adversos (acne, aumento de peso, aumento no hematócrito) <sup>21-23</sup>.

### **3.2.3. Formulações contendo apenas androgénios**

À primeira vista, a testosterona seria o esteroide de escolha por inibir a libertação das gonadotrofinas e, simultaneamente, manter a androgenicidade; no entanto, a testosterona causa azoospermia em apenas dois terços dos homens caucasianos <sup>1,21</sup>. Vários estudos clínicos testaram a eficácia de diversas formulações contendo testosterona.

### **3.2.3.1. Enantato de testosterona**

No primeiro estudo de eficácia promovido pela OMS foram administrados, por via intramuscular, 200 mg de enantato de testosterona, uma testosterona de longa duração. A azoospermia foi alcançada ao fim de seis meses em 70% dos homens, que seguiram para a fase de eficácia durante um ano adicional; os casais não usaram qualquer método contraceptivo adicional e apenas foi registada uma gravidez. Num segundo estudo de eficácia observou-se que, nos homens com concentrações de espermatozoides inferiores a 3 milhões/mL, a eficácia do enantato de testosterona era superior à eficácia dos preservativos; não foram registados casos de gravidez nos casais onde se observou azoospermia<sup>1,21,23</sup>.

### **3.2.3.2. Buciclato de testosterona**

Esta testosterona injetável de longa duração parecia ser promissora para a contraceção hormonal masculina; tem um tempo de semivida maior que o enantato de testosterona (29,5 dias *versus* 24 dias, respetivamente) e, num estudo, três de oito voluntários alcançaram a azoospermia após uma única injeção de 1200 mg de buciclato de testosterona. No entanto, mais nenhum estudo foi realizado e a indústria farmacêutica não demonstrou interesse<sup>21,23</sup>.

### **3.2.3.3. Undecanoato de testosterona**

O undecanoato de testosterona (UT) foi inicialmente estudado na Europa como uma preparação de administração oral, mas estudos realizados na China utilizando injeções de UT, com óleo de chá de árvore como veículo, demonstraram melhor eficácia em alcançar o estado de azoospermia (os europeus conseguiram, posteriormente, aumentar o tempo de semivida da formulação usando óleo de rícino)<sup>1,21</sup>.

Os estudos realizados na China, em que os voluntários recebiam injeções de UT a cada quatro semanas, demonstraram uma eficácia contraceptiva de 95% a 96,7%. Num estudo, os voluntários foram divididos em grupos e receberam injeções de 500 mg ou 1000 mg de UT; embora nem todos os homens que receberam a dose de 1000 mg tenham alcançado a azoospermia, os que a alcançaram foram mais rápidos a chegar a este estado que o grupo que recebeu a dose de 500 mg. Noutro estudo, os participantes

receberam uma dose inicial de 1000 mg, seguida de doses mensais de 500 mg; de 898 participantes masculinos, apenas foram registadas nove gravidezes <sup>1,21,23,24</sup>.

Num estudo com 14 caucasianos, injeções de 1000 mg de UT em óleo de rícino foram administradas com intervalos de seis horas; 8 dos 14 homens alcançaram a azoospermia <sup>21,23</sup>.

#### **3.2.3.4. 19-Nortestosterona**

O éster da 19-nortestosterona é tão eficaz quanto o enantato de testosterona, com a vantagem de ter um intervalo de três semanas entre injeções. No entanto, não existem estudos suficientes relativamente a efeitos adversos a longo prazo <sup>21</sup>.

#### **3.2.3.5. 17 $\alpha$ -Metil-19-Nortestosterona (MENT)**

De forma a evitar os efeitos que os androgénios possam ter na próstata, foi desenvolvido o MENT, um modelador seletivo de recetor de androgénios. Quando administrado em animais, este androgénio sintético é cerca de dez vezes mais potente a inibir a libertação de gonadotrofinas que a testosterona e, como é resistente à 5 $\alpha$ -redutase, os seus efeitos na próstata são mínimos <sup>2,21,23,25</sup>.

O MENT, sob a forma de implante, leva à azoospermia em cerca de 73% dos utilizadores <sup>1,25</sup>. Um estudo realizado com 35 homens recrutados na Alemanha, República Dominicana e no Chile, demonstrou que os implantes com libertação diária de 240 a 340 mg de MENT, durante um período de um ano, são capazes de manter uma libertação constante e níveis plasmáticos de MENT adequados à inibição da libertação de gonadotrofinas e à supressão da espermatogénese <sup>26</sup>. No entanto, apenas dois terços atingiram azoospermia, levando à necessidade de combinar o androgénio com outro fármaco antigonadotrópico <sup>21,26</sup>.

### **3.2.4. Formulações contendo androgénios e progestagénios**

#### **3.2.4.1. Acetato de medroxiprogesterona (DMPA)**

Quando é administrado em combinação com testosterona, 19-nortestosterona ou enantato de testosterona, o DMPA é capaz de induzir azoospermia em 60% a 90% dos

participantes, e induz oligozoospermia nos restantes <sup>23</sup>. Num estudo australiano, 53 de 55 voluntários alcançaram a azoospermia e não foi registada nenhuma gravidez na fase de eficácia que durou um ano <sup>21</sup>. No entanto, as injeções de DMPA têm a desvantagem de demora na reversibilidade após o término do tratamento <sup>21</sup>.

Um outro estudo foi realizado para determinar se um dos componentes pode ser autoadministrado; desta forma, combinaram-se as injeções trimestrais de 300 mg de DMPA com um gel transdérmico contendo testosterona. Os resultados de eficácia são comparáveis àqueles das injeções de DMPA com testosterona injetável <sup>1,22</sup>.

### **3.2.4.2. Levonorgestrel**

Quando administrado oralmente, o LNG é capaz de aumentar a eficácia da testosterona. A administração oral de 500 µg/dia de LNG aumenta, ligeiramente, a eficácia de 100 mg/semana de enantato de testosterona administrado por via intramuscular <sup>21,23,25</sup>. Num estudo em que voluntários chineses receberam 250 µg/dia de LNG e 1000 mg de UT na primeira semana, seguindo-se injeções de 500 mg nas semanas 6 e 12, observou-se que o LNG aumentou a eficácia do UT <sup>21,25</sup>.

Os implantes de LNG, que libertam 160 µg/dia de fármaco, em associação com enantato de testosterona, são mais eficazes que a administração oral de 125 µg/dia de LNG em associação com adesivos de testosterona <sup>23,25</sup>. Quando os implantes de LNG são associados com testosterona pura, o efeito aditivo contraceptivo do LNG é observado somente nos homens caucasianos; nos homens chineses, a taxa de eficácia desta combinação é semelhante à da administração de testosterona sozinha <sup>21</sup>.

### **3.2.4.3. Noretisterona**

O enantato de noretisterona (NET-EN) e o UT podem ser dissolvidos em óleo de rícino e administrados por via intramuscular <sup>1</sup>; a azoospermia foi obtida em 13 de 14 homens que receberam, a cada seis semanas, uma injeção combinada de 200 mg de NET-EN e 1000 mg de UT <sup>21</sup>. O efeito mantém-se se o intervalo entre injeções for de oito semanas <sup>21,25</sup>, ou se o UT for combinado com acetato de noretisterona administrado *per os* <sup>21</sup>.

#### **3.2.4.4. Acetato de ciproterona**

A ciproterona é um potente progestagénio com atividade antiandrogénica; quando administrada por via oral, concomitante a uma injeção de enantato de testosterona, a espermatogénese é eficazmente suprimida<sup>21,23</sup>. Não foram realizados mais estudos com este progestagénio por não ser comercializado nos EUA<sup>23</sup>.

#### **3.2.4.5. Desogestrel e etonogestrel**

Os diferentes ensaios clínicos realizados com a associação de desogestrel e testosterona revelam resultados distintos; enquanto nuns ensaios se observou uma taxa de azoospermia de 75% a 100% dos participantes, noutros não se observou azoospermia. Isto deve-se, muito provavelmente, ao facto do desogestrel ser rapidamente convertido no seu metabolito etonogestrel (ENG)<sup>25</sup>.

A combinação de implantes de ENG com testosterona pura administrada subcutaneamente resultou numa elevada taxa de azoospermia, apesar de os resultados só terem aparecido vinte e oito semanas depois<sup>1,21</sup>. Quando os implantes são combinados com injeções de decanoato de testosterona a cada quatro ou seis semanas, ou combinados com diferentes doses de testosterona, a taxa de azoospermia varia entre 78% a 85%<sup>25</sup>. O único estudo patrocinado pela indústria utilizou uma injeção de 750 a 1000 mg de UT a cada dez semanas, em combinação com ENG; a concentração de espermatozoides diminuiu abaixo de 1 milhão/mL em 90% dos homens envolvidos. No entanto, as empresas envolvidas foram incorporadas noutras que não estavam interessadas na contraceção masculina<sup>1,21</sup>.

#### **3.2.4.6. Nestorone®**

Nestorone® (NES) é um progestagénio sem atividade androgénica, estrogénica ou glucocorticoide. Quando utilizado na contraceção masculina, acredita-se que o NES pode inibir a libertação de gonadotrofinas sem implicar os recetores de androgénios, podendo também inibir localmente a produção de testosterona nos testículos, com uma menor taxa de efeitos adversos<sup>27</sup>.

Foram realizados alguns estudos para determinar a viabilidade de um método transdérmico de entrega do androgénio e do progestagénio. Num primeiro estudo, o

NES foi associado com testosterona num gel que foi administrado durante vinte dias a um grupo de homens saudáveis; a inibição da libertação das gonadotrofinas foi positivamente obtida <sup>2,27</sup>. Ilani *et al.* (2012) combinou testosterona e NES num gel de aplicação diária, para ser aplicado durante um período de seis meses. Esta combinação resultou na redução significativa da concentração de espermatozoides e dos níveis plasmáticos de LH e FSH, com um mínimo de efeitos adversos <sup>2,27</sup>.

### **3.2.5. Formulações contendo androgénios e análogos da GnRH**

Os agonistas da GnRH são inadequados para a contraceção hormonal masculina, pois a supressão da libertação de FSH e LH é insuficiente para reduzir significativamente a concentração de espermatozoides <sup>1,21</sup>.

Os antagonistas da GnRH, quando administrados diariamente através de injeções subcutâneas, levam à inibição eficaz da libertação de gonadotrofinas e da espermatogénese, pois inibem competitivamente os recetores hipofisários de GnRH, levando a um início mais rápido do estado de azoospermia <sup>21,23</sup>. Num estudo que combinou o antagonista Nal-Glu com enantato de testosterona, a azoospermia foi alcançada em doze semanas e mantida durante outras vinte, somente pela administração de enantato de testosterona. Num outro estudo, a 19-nortestosterona foi combinada com o antagonista cetrorelix e a azoospermia foi observada em todos os homens; no entanto, quando o cetrorelix foi retirado, a concentração de espermatozoides no ejaculado aumentou <sup>1</sup>. De um total de 47 homens participantes em estudos clínicos com diferentes antagonistas da GnRH, a azoospermia foi registada em 39 participantes e a oligozoospermia ocorreu num outro voluntário <sup>21</sup>.

Apesar de os dados observados serem promissores, o desenvolvimento de contraceptivos contendo antagonistas da GnRH foi travado devido à necessidade de injeções diárias ou semanais, e devido ao elevado custo das formulações existentes <sup>1,21</sup>.

### **3.2.6. Diferenças na resposta às diferentes formulações**

É possível observar diferenças étnicas na resposta às formulações dos diferentes estudos efetuados. Estas diferenças podem ter as seguintes explicações.

A população masculina chinesa tem níveis endógenos de testosterona mais baixos que a população masculina caucasiana e têm maior sensibilidade ao feedback negativo exercido pela testosterona no eixo hipotálamo-hipófise <sup>1</sup>; assim, respondem melhor às preparações contraceptivas contendo testosterona.

A existência de um polimorfismo no recetor de androgénios pode influenciar a ação dos androgénios; quanto maior o número de repetições de CAG no recetor, melhor será a supressão da espermatogénese, apesar de a inibição da libertação de gonadotrofinas poder estar incompleta <sup>1,21</sup>. Foi descrito num estudo com voluntários chineses que a probabilidade de atingirem a azoospermia, mesmo com a inibição incompleta da libertação de FSH, é maior nos indivíduos com mais de 22 repetições da sequência CAG <sup>21</sup>. A influência do polimorfismo no recetor de androgénios na espermatogénese necessita de investigação adicional antes de ser considerado como fator preditivo <sup>1,21</sup>.

O presente trabalho não se irá focar nas interações medicamentosas envolvendo os contraceptivos hormonais masculinos por estes ainda se encontrarem em fase de ensaios clínicos.

## 4. Farmacologia dos contraceptivos hormonais

### 4.1. Estrogénios

Os estrogénios são hormonas esteroides com numerosas ações fisiológicas. O estrogénio endógeno mais potente é o 17 $\beta$ -estradiol (E2), seguido da estrona e do estriol. O anel fenólico A é responsável pela ligação seletiva e de elevada afinidade aos recetores de estrogénio. As substituições por grupos etinil na posição C17 potenciam a atividade oral por inibirem o efeito de primeira passagem no fígado <sup>6</sup>. A figura 4.1 ilustra as fórmulas estruturais de diferentes estrogénios.

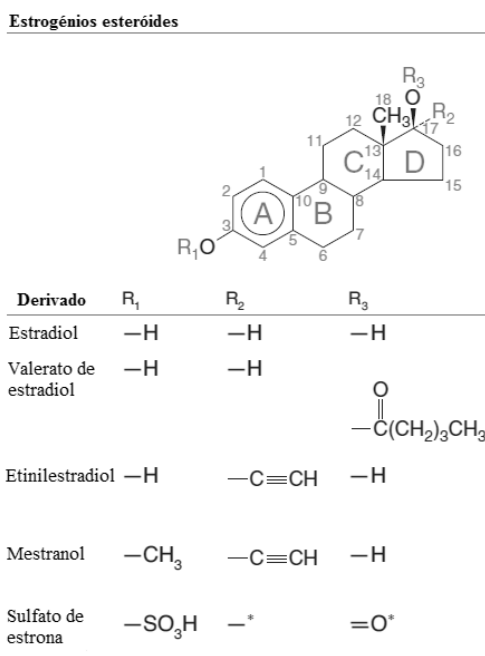


Figura 4.1 – Fórmulas estruturais dos estrogénios esteroides. Adaptado de <sup>6</sup>.

Os estrogénios esteroides derivam da testosterona ou da androstenediona através da aromatização do anel A, catalisada pela aromatase (CYP19); esta enzima está largamente distribuída pelo organismo. Os ovários são a principal fonte do estrogénio que existe em circulação. As gonadotrofinas aumentam a atividade da aromatase; os ovários contêm o tipo I da enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase, a qual favorece a produção de testosterona e estradiol a partir da androstenediona e estrona, respetivamente. No fígado, a isoforma tipo II oxida o estradiol a estrona, que posteriormente é convertida a estriol. Estes estrogénios são excretados na urina, juntamente com os seus conjugados sulfatados e glucuronados <sup>6</sup>.

Os estrogénios ligam-se extensivamente a proteínas plasmáticas. Os estrogénios endógenos ligam-se principalmente à proteína SHBG (*sex hormone-binding globulin* – globulina de ligação a hormonas sexuais), enquanto o estrogénio sintético EE liga-se preferencialmente à albumina. Os estrogénios na forma livre distribuem-se rapidamente e extensivamente devido ao seu tamanho e carácter lipofílico <sup>6</sup>.

#### 4.1.1. Etinilestradiol

O 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE) é um sintético e potente agonista dos recetores de estrogénio e é o componente estrogénico mais utilizado na formulação dos CO. O EE pode ser usado nos CO sob a sua forma final ou pode ser incorporado o seu pró-fármaco, mestranol, que posteriormente é convertido em EE <sup>28</sup>.

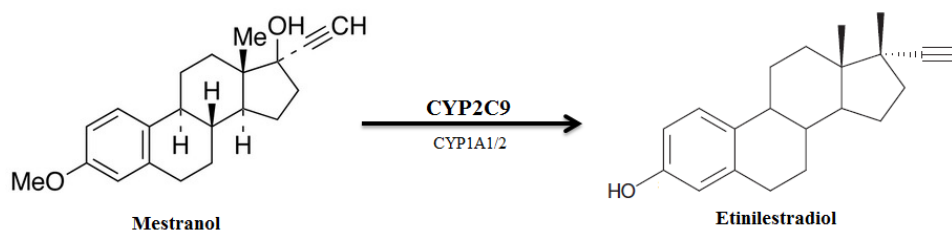


Figura 4.2 – Reação de conversão de mestranol em etinilestradiol. Adaptado de <sup>29,30</sup>.

O mestranol é um estrogénio sintético que difere do EE por possuir um grupo metoxi na posição 3 do anel A (figura 4.2). A sua atividade biológica ocorre após conversão em EE; cerca de metade do mestranol administrado por via oral é metabolizado em EE <sup>31</sup>. O pró-fármaco mestranol aparece rapidamente em circulação, alcançando picos plasmáticos 1 a 2 horas após administração oral; deve então ser convertido na sua forma farmacologicamente ativa através de uma desmetilação. Para confirmar quais as enzimas envolvidas no processo de desmetilação de mestranol a EE, Schmider *et al.* (1997) realizou um estudo em que administrou, a amostras de fígado humano, diversos inibidores de várias isoformas dos citocromos P450 provavelmente envolvidos neste processo metabólico. Concluíram então que o mestranol é convertido a EE principalmente pelo CYP2C9, com uma menor contribuição do CYP1A1/2 <sup>31</sup>.

Atualmente, as formulações de CO contendo mestranol estão em desuso e a maior parte dos CO contém o composto farmacologicamente ativo – 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE). A

adição do grupo 17 $\alpha$ -etinil ao composto original 17 $\beta$ -estradiol origina a sua atividade farmacológica quando administrado *per os*. O EE pode ser metabolizado de diversas formas, sendo que as principais vias metabólicas são a oxidação, sulfatação e glucuronidação (figura 4.3) <sup>28</sup>.

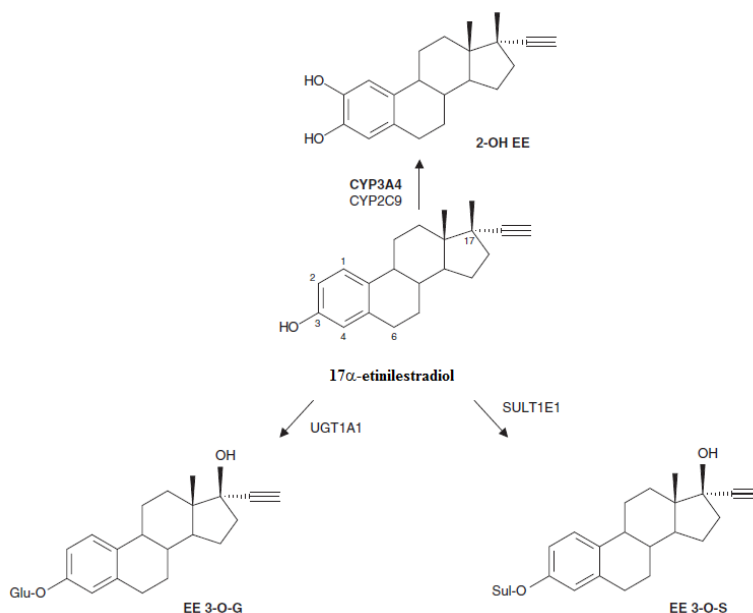


Figura 4.3 – Principais vias metabólicas do 17 $\alpha$ -etinilestradiol. Legenda: SULT1E1 – sulfotransferase 1E1; UGT1A1 – UDP-glucuronosiltransferase 1A1. Adaptado de <sup>30</sup>

O metabolismo oxidativo do EE tem sido estudado intensivamente e foram identificadas diversas vias aquando da incubação com microsomas hepáticos, tais como: hidroxilação nas posições 2-, 4-, 6- e 16 $\alpha$ - dos núcleos esteroides (figura 4.3); D-homoanulação pelo rearranjo de um grupo etil no anel D e remoção do segundo carbono sob a forma de CO<sub>2</sub>; e remoção do grupo etinil <sup>30</sup>. Nos humanos, a hidroxilação na posição 2- é, quantitativamente, a mais importante, sendo catalisada por enzimas do citocromo P450; diversos estudos demonstraram que o CYP3A4 é a principal enzima envolvida na hidroxilação do EE <sup>30</sup>. Outros estudos, envolvendo anticorpos CYP imunoinibitórios, revelaram o envolvimento de isoformas dos CYP2C e CYP2E nas reações de hidroxilação do EE. Um estudo mais recente recorreu ao uso de anticorpos inibitórios e inibidores químicos e comprovou o envolvimento do CYP3A4, e também do CYP2C9, na formação de 2-hidroxi-etinilestradiol em amostras de microsomas hepáticos, sendo que as enzimas da família CYP3A (CYP3A4 e CYP3A5 combinadas)

contribuem para aproximadamente 67% da hidroxilação na posição 2- do EE mediada por citocromos P450<sup>30</sup>. Adicionalmente, a reação de hidroxilação é fortemente inibida por inibidores seletivos do CYP3A4, tais como o gestodeno<sup>28,32</sup>. Pode-se então concluir que a principal via de oxidação do EE é a 2-hidroxilação, mediada pelo CYP3A (figura 4.3).

A oxidação do EE representa uma pequena fração do metabolismo total deste estrogênio. A reação de sulfatação é reconhecida como a principal via de metabolização pré-sistêmica e hepática do EE (figura 4.3)<sup>30,33</sup>. O metabolito sulfato de etinilestradiol (EE-Sul) existe em concentrações um grau de grandeza superior ao EE<sup>30,33</sup>. A sulfatação do EE pode ocorrer ao nível da posição 17-O, se bem que a sulfatação da posição 3-O é considerada dominante, devido a um impedimento estereo à posição 17-O. A reação de sulfatação é catalisada por sulfotransferases (SULT) altamente expressas no trato gastrointestinal e no fígado<sup>30,33</sup>. O resultado de diversos estudos permite concluir que a isoforma SULT1E1 tem um papel dominante (superior a 70%) na sulfatação do EE em concentrações clinicamente relevantes (3 nmol/L). Os mesmos estudos demonstraram que, na presença do fármaco celecoxib, o EE é principalmente sulfatado na posição 17-O pela isoforma SULT2A1<sup>30</sup>. O metabolito EE-Sul circula no sangue em concentrações elevadas e é recuperado na urina em doses significativas (quando comparado com o composto inicial – EE). Devido às suas propriedades farmacocinéticas, a captação e o efluxo deste composto durante a sua eliminação tem de ser mediada por transportadores. Han *et al.* (2010) realizou um estudo com o objetivo de caracterizar os transportadores que são responsáveis pela excreção renal do EE-Sul<sup>33</sup>. A figura 4.4 ilustra um esquema que descreve o transporte de EE-Sul após a administração oral de EE.

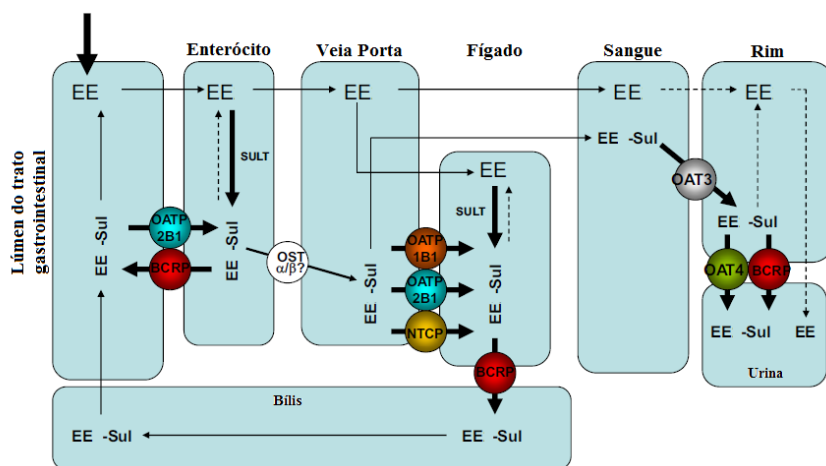


Figura 4.4 – Disposição do EE após administração oral e transporte de EE-Sul.  
 Legenda: SULT – sulfotransferases; OST – transportador de solutos orgânicos.  
 Adaptado de <sup>33</sup>

Os dados recolhidos pelo estudo permitem concluir que o EE-Sul em circulação é captado pelo transportador de aniões orgânico OAT3 e o efluxo é mediado pelo OAT4 na membrana das células do túbulo proximal nos rins. Sendo um substrato dos dois transportadores, OAT3 e OAT4, Han *et al.* (2010) assumiu que os transportadores funcionam coordenadamente para assegurar a eliminação renal do EE-Sul. Adicionalmente, os autores mostraram que pelo menos três transportadores de aniões, OATP1B1, OATP2B1 e NTCP, estão envolvidos na captação do metabolito sulfatado para as células hepáticas, enquanto a secreção biliar envolve o transportador BCRP. Este último pode funcionar de forma coordenada com o transportador OAT4 <sup>33</sup>.

O metabolismo do EE por enzimas de fase II é bastante extenso. Para além da sulfatação pela sulfotransferase 1E1, o EE também pode ser conjugado com ácido glucurónico, originando glucuronato de etinilestradiol (EEG) <sup>30,34</sup>. O EEG pode ser formado pré-sistemicamente no trato gastrointestinal e no fígado. A glucuronidação do EE é catalisada por UGTs, levando à formação de glucuronato de EE nas posições 3-O e 17-O. Em microsomas hepáticos humanos, a razão de formação de glucuronatos de EE nas posições 3-O e 17-O é de 97:3, respetivamente (com concentrações de EE de 200 µmol/L), demonstrando assim uma grande regiospecificidade <sup>30</sup>. Através de estudos com UGTs humanos recombinantes, foi demonstrado que a isoforma UGT1A1, a mesma que conjuga a bilirrubina, é a principal responsável pela formação de 3-O-EEG (em concentrações clinicamente relevantes – inferiores a 2,0 µmol/L); cerca de 70% da conjugação de EE com ácido glucurónico é inibida na presença de bilirrubina,

confirmando o papel da UGT1A1 na glucuronidação do EE <sup>30</sup>. Quando comparada com outras isoformas de UGT, apenas a UGT1A8 exibe atividade de conjugação do EE na posição 3-O, com aproximadamente 18% da atividade da UGT1A1 (figura 4.5) <sup>30</sup>.

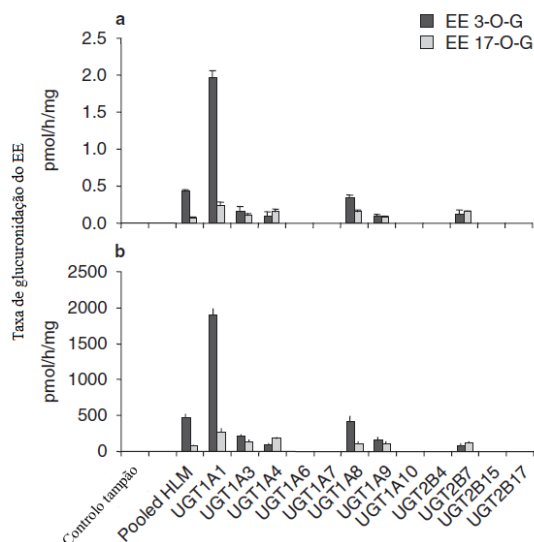


Figura 4.5 – Taxa de formação dos conjugados glucuronados de EE nas posições 3-O e 17-O na presença de microsomas hepáticos (HLM) e diversas isoformas da proteína UGT; concentrações finais de EE de 2 nmol/L (a) e 200 nmol/L (b). Adaptado de <sup>30</sup>

Enquanto o EE é lipofílico e tem uma elevada permeabilidade, sendo transportado passivamente pela membrana plasmática, o seu conjugado EEG, à semelhança do EE-Sul, é hidrofílico e necessita de transporte ativo intra e extracelular. Para determinar quais os transportadores importantes na farmacocinética do EEG, Zamek-Gliszczynski *et al.* (2011) realizou um estudo em que avaliou a farmacocinética do EE e dos seus conjugados em ratinhos sem expressão dos transportadores BCRP e MRP2 e sobreexpressão do transportador MRP3. Os transportadores MRP2 e MRP3 estão localizados nas membranas apical e basolateral, respetivamente, dos enterócitos e são responsáveis pela excreção de conjugados glucuronados do fígado para a bÍlis e para o sangue, respetivamente. As observações permitiram concluir que o transportador MRP2 é necessário para a excreção biliar de EEG e também para a secreção para o lúmen intestinal; a excreção do conjugado para o sangue é alcançada pela ação do transportador MRP3, confirmando a sua importância na eliminação de EEG. A exposição aumentada de EEG nos ratinhos sem expressão de BCRP permitiu aos

investigadores concluir que este transportador também está envolvido no transporte do conjugado, embora não seja tão relevante quanto o MRP2 e MRP3<sup>34</sup>.

Estudos realizados com marcadores radioativos permitiram demonstrar que, 24 horas após administração oral de 50 µg de EE, a secreção biliar da radioatividade (cerca de 35% da dose) foi aproximadamente duas vezes maior que a secreção urinária (cerca de 15% da dose). Na urina, foram encontrados os produtos do metabolismo do EE nas seguintes percentagens de radioatividade total: glucuronatos, cerca de 85%; sulfatos, cerca de 12%; e produtos oxidados, em doses baixas<sup>30</sup>. Estes produtos do metabolismo estão presentes também na bÍlis. Tanto na urina como na bÍlis, a dose recuperada de EE não metabolizado foi inferior a 12% da dose administrada; pode-se então concluir que o EE está sujeito a um intenso metabolismo e efeito de primeira passagem<sup>30</sup>.

A biodisponibilidade oral total do EE varia entre os 20% e os 65% e o tempo de semivida terminal varia entre 5 e 30 horas na maior parte dos indivíduos, com uma média de 17 horas. A recirculação entero-hepática, ou seja, reabsorção do EE ativo a partir do intestino grosso, é evidente a partir das 12 a 14 horas após administração oral do fármaco. O EE liga-se em elevada extensão (superior a 90%) às proteínas plasmáticas, em particular à albumina, visto não ter afinidade para a SHBG. Após uma administração oral de 20 µg de EE, este estrogénio atinge uma concentração sérica máxima de 50 pg/mL ao fim de 1,5 horas; o volume de distribuição de EE varia entre 2,2 e 3,8 L/Kg<sup>29,30</sup>.

### **4.1.2. Valerato de estradiol e 17β-estradiol**

Com o intuito de melhorar as formulações dos CO e para alargar a escolha aos utilizadores, investigadores tentaram substituir o EE pelo estrogénio natural 17β-estradiol (E2); no entanto, o controlo do ciclo menstrual não era eficaz quando o E2 era administrado em preparações mono e bifásicas. Desta forma, seguiram uma nova abordagem: desenvolveram uma preparação contendo valerato de estradiol (E2V) e o progestagénio dienogest<sup>35</sup>.

Após administração oral, o E2V é rapidamente hidrolisado no trato gastrointestinal, no lúmen do intestino e no fígado. Durante este processo metabólico, o E2V é clivado em estradiol de forma que a molécula que chegue aos recetores estrogénicos seja E2<sup>35,36</sup>.

Cerca de 3% do E2V administrado por via oral está disponível como estradiol; 1 mg de E2V contém 0,76 mg de E2 <sup>36</sup>.

O 17 $\beta$ -estradiol é rapidamente absorvido; após uma administração oral de 2 mg de E2, a concentração plasmática máxima obtida foi de 30 a 50 pg/mL, seis a dez horas após a administração do fármaco <sup>37</sup>.

Este estrogênio é extensivamente metabolizado (cerca de 95% da dose administrada) antes de entrar na circulação sistêmica, pelo que a sua biodisponibilidade é de apenas 5% <sup>36,37</sup>. O estradiol sofre um extenso efeito de primeira passagem no fígado por ação do CYP3A, resultando na produção dos metabolitos estrona e sulfato de estrona, ou conjugado, originando glucuronato de estrona <sup>36</sup>. O estradiol é convertido em estrona por ação primária da enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase; a estrona é então convertida em estriol por reações de 16 $\alpha$ -hidroxilação e 17-ceto redução <sup>6</sup>.

O E2 tem uma grande afinidade para as proteínas plasmáticas; cerca de 35% do estrogênio em circulação está ligado à SHBG, enquanto 60% está ligado à albumina <sup>37</sup>.

O estradiol e os seus metabolitos são predominantemente eliminados na urina (54%); apenas aproximadamente 10% é excretado nas fezes <sup>6,36,37</sup>. O tempo de semivida terminal do estradiol é de cerca de 14 horas <sup>36</sup>.

### **4.2. Progestagénios**

Os progestagénios são esteroides sintéticos que têm um efeito semelhante à progesterona <sup>38</sup>. Os progestagénios sintéticos utilizados são compostos derivados da testosterona (derivados 19-nortestosterona), da progesterona (derivados 17-OH progesterona ou 19-norprogesterona) e da espironolactona <sup>6,29,39</sup>. Os progestagénios podem ser classificados em antigos ou recentes (se foram sintetizados nos anos 1960 a 1970, ou a partir dos anos 1990, respetivamente) ou pelo grupo bioquímico. No quadro 4.1 encontram-se os diferentes progestagénios utilizados na contraceção hormonal. As suas estruturas químicas estão representadas nas figuras 4.6 e 4.7. As diversas características farmacológicas dos progestagénios estão apresentadas no quadro 4.2.

Quadro 4.1 – Classificação dos progestagênios (os progestagênios mais recentes encontram-se assinalados).<sup>38-41</sup>

Derivados 19-nortestosterona		Derivados 17 $\alpha$ -OH progesterona	Derivados 19-norprogesterona	Derivados 17 $\alpha$ -espironolactona
<b>Estranos</b>	<b>Gonanos</b>	<b>Pregnanos</b>		
Noretisterona	Levonorgestrel	Medroxiprogesterona	Nomegestrol *	Drospirenona *
Dienogest *	Desogestrel (etonogestrel)	Ciproterona	Nestorone <sup>®</sup> *	
	Gestodeno	Cloromadinona		
	Norgestimato (norelgestromina)			
	Norgestrel			

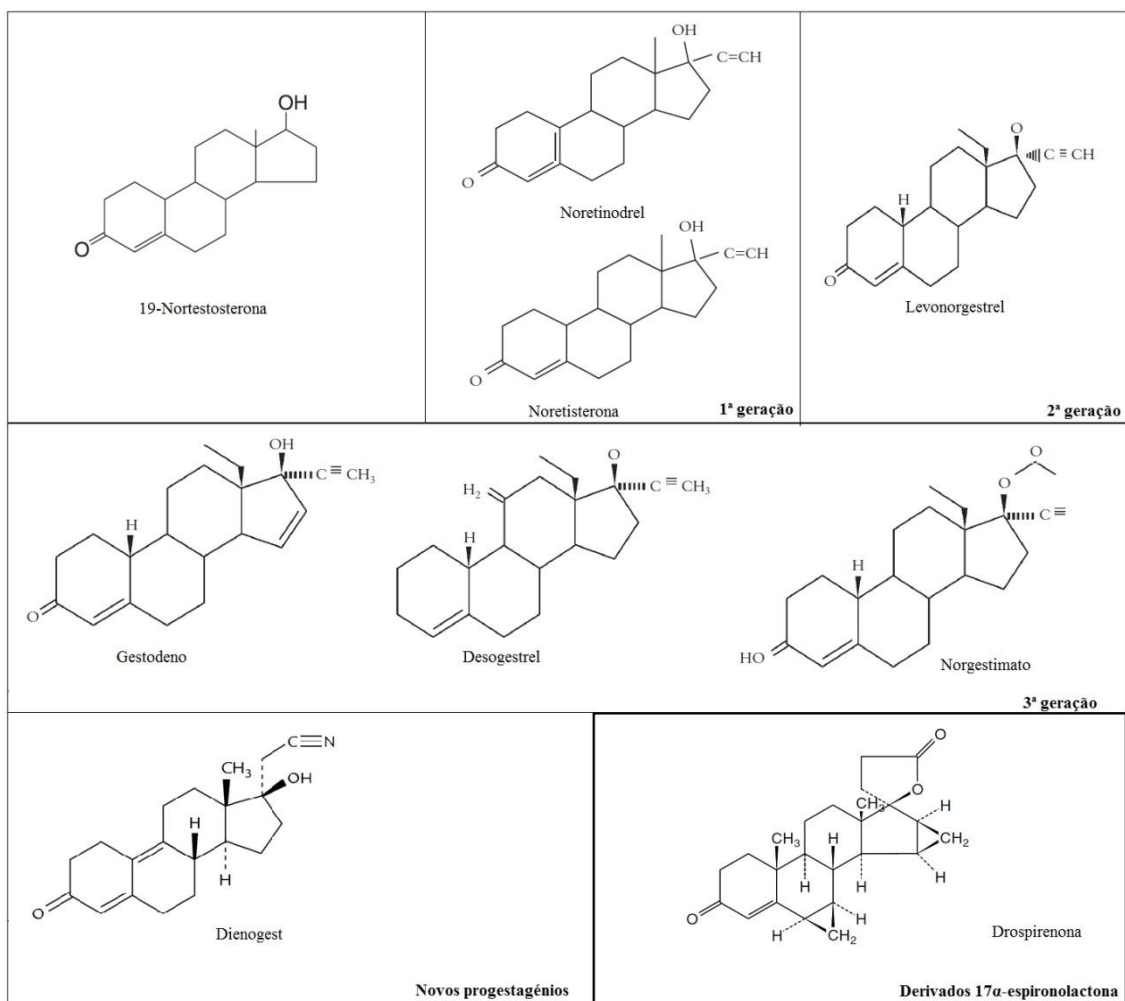


Figura 4.6 – Progestagênios derivados da 19-nortestosterona e 17-espironolactona. Adaptado de<sup>6,29,40,42</sup>

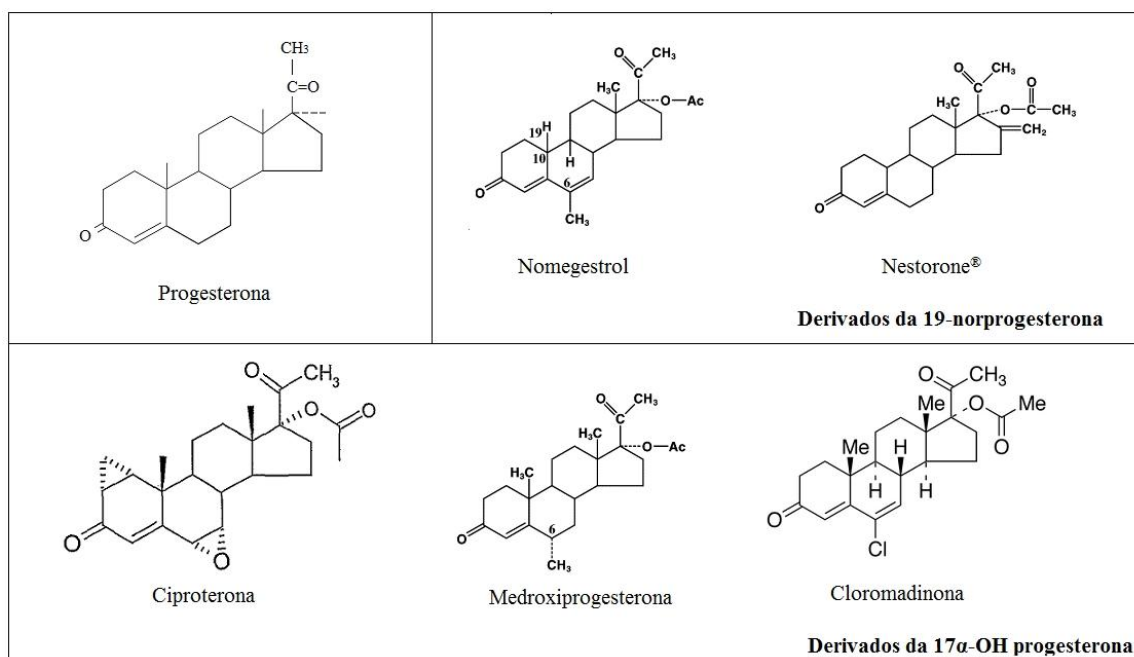


Figura 4.7 – Progestagénios derivados da 17-OH progesterona e 19-norprogesterona.  
Adaptado de <sup>16,29,40</sup>

Quadro 4.2 – Propriedades farmacológicas dos progestagênios (nota: os valores apresentados são válidos para mulheres entre 50 e 65kg).<sup>6,16,36,38-40,42-65</sup>

Progestagênio	Metabolito ativo	Biodisponibilidade	Ligação a proteínas plasmáticas	Concentração sérica máxima	t <sub>β1/2</sub>	Eliminação plasmática	Vias de metabolização	Principais metabolitos	Excreção
<b>Acetato de Noretisterona</b>	Noretisterona	40 – 80%	NET: SHBG (36%) e albumina (61%)	NET: 5 ng/mL (após 1h)	NET: 9,5h	NET: 24 L/h	NET: redução ligação dupla Δ <sub>4</sub>	5 α e 5 β - hidroNET 3,5-tetrahydroNET	NET e metabolitos: urina
<b>Dienogest (DNG)</b>	–	90 – 96,2%	Albumina (90%)	23 ng/mL (após 1 – 3h)	7,5 – 8,9h	4 L/h	CYP3A4 (hidroxilação) Conjugação	6 β -hidroxiDNG	Urina
<b>Levonorgestrel (LNG)</b>	–	95%	SHBG (48%) Albumina (50%)	4,3 ng/mL (1 – 2h)	24 – 26h	5,8 L/h	Redução do grupo Δ 4-3-ceto Hidroxilação	3 α, 5 β e 3 α 5 α -tetrahydroLNG Metabolitos sulfatados e glucuronatos	LNG e metabolitos: urina
<b>Desogestrel (DSG)</b>	Etonogestrel (ENG)	ENG: 84%	ENG: SHBG	DSG: 1,42 ng/mL ENG: 1,61 ng/mL (após 12h)	ENG: 38 ± 20h	ENG: 5,0 – 8,7 L/h	DSG: hidroxilação e sulfatação ENG: CYP3A4 (hidroxilação)	ENG Metabolitos sulfatados & glucuronatos	DSG e metabolitos: urina (48%) e fezes (35%)
<b>Gestodeno (GES)</b>	–	87%	SHBG (76%)	3,6 ng/mL (após 1,4 – 1,9h)	16 – 18h	3,4 ± 1,5 L/h	5 α redutase de esteroides 3 α hidroxisteroides desidrogenases	5 α -dihidroGES 3 α 5 α e 3 β 5 β - tetrahydroGES	Metabolitos: urina
<b>Norgestimato</b>	Levonorgestrel Levonorgestrel-3-oxima (norelgestromina)		LNG-3-oxima: albumina	Norgestimato: 70 pg /mL LNG-3-oxima: 2,5 ng/mL (após 1,5h)	LNG-3-oxima: 17h	Norgestimato: 0,309 mL/min/kg	Hidroxilação Conjugação	LNG-3-oxima LNG-17 α - acetato Norgestrel	Urina
<b>Medroxiprogesterona</b>	–	100%	Albumina (88%)	0,3 ng/mL (após 1,5 – 2h)	12 – 17h		CYP3A4 (Hidroxilação) Conjugação	Metabolitos sulfatados e glucuronatos	Urina

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO CONTRACETIVOS HORMONAIS

<b>Ciproterona</b>	–	88%	Albumina (96 – 96,5%)	285 ng/mL (3h após 100mg)	43,9 ± 12,8h	3,5 ± 1,5 mL/min/kg	Hidroxilação Conjugação	15 β - hidroxiproterona	Metabolitos: urina e bÍlis (3:7)
<b>Nomegestrol (NOMAc)</b>	–	63,4%	Albumina (97 – 98%)	8 ng/mL (após 4h)	35 – 50h	26L/h	CYP3A4/5 (hidroxilação) Conjugação ácido glucurónico Sulfatação	Metabolitos hidroxilados, sulfatados e glucuronatos	Nomegestrol: fezes e urina
<b>Nestorone® (NES)</b>	–	10%	Albumina	Vaginal (75µg/dia): 200 pmol/L Implante (100µg/dia): 175 pmol/L Oral (100µg): 160 pmol/mL (após 10min)	1 – 2h	6 L/dia/kg	Desacetilação Redução Hidroxilação	4,5-dihidro-17 α deacetil-nestorone	NES: urina (43%)
<b>Drospirenona (DRSP)</b>	–	76 – 85%	Albumina (95 – 97%)	33,9 – 35 ng/mL (após 1 – 2h)	30h	3,53 L/h	CYP3A4 (baixo contributo)	DRSP na forma ácida 4,5-dihidroDRSP- 3-sulfato	Metabolitos: urina e fezes
<b>Cloromadinona (CMA)</b>	–	100%	Albumina (97 – 99%)	1,6 ng/mL (após 1 – 2h)	36 – 39h	42,61 L/dia	Redução do grupo 3-ceto Hidroxilação Desacetilação	2 α , 3 α e 3 β - hidroxiCMA (e glucuronatos)	CMA: urina (45%) e fezes (41%) Glucuronato de 3 β - hidroxiCMA: bÍlis

## 5. Interações farmacocinéticas relacionadas com a absorção

Após a administração do fármaco, ocorre o processo de absorção, onde o fármaco vai entrar em circulação. Os vários mecanismos de interação pelos quais a absorção dos fármacos pode ficar alterada são os seguintes: quelação (formação de complexos não absorvíveis a nível intestinal), modificação do pH gastrointestinal, modificação do esvaziamento gástrico e do peristaltismo, alteração da microbiota gastrointestinal, destruição do epitélio intestinal, e competição pelas proteínas do intestino <sup>6</sup>.

### 5.1. Antidiabéticos

A exenatida reduz o esvaziamento gástrico e pode reduzir a extensão e velocidade de absorção dos CO <sup>66-68</sup>; a concentração plasmática máxima e o tempo para atingir essa mesma concentração de um CO contendo EE e LNG diminuíram quando o CO foi administrado trinta minutos após a exenatida <sup>68</sup>.

Esta interação é de pouca relevância clínica e os fabricantes de exenatida aconselham um intervalo de, pelo menos, uma hora entre a toma do CO e da injeção do antidiabético.

### 5.2. Medicamentos para o tratamento da litíase biliar

O colessevalam, como todos os sequestrantes de ácidos biliares, atua no trato gastrointestinal, existindo a preocupação de que se possa ligar a outros fármacos administrados simultaneamente e impedindo a sua absorção. Ao colessevalam está atribuído baixo risco de interações entre fármacos devido à sua alta afinidade e especificidade para os ácidos biliares, mas Brown *et al.* (2010) realizou um estudo para testar a existência de interação entre um CO contendo EE (35 µg) e noretisterona (1 mg) e colessevalam <sup>69</sup>.

Para além de um grupo controlo que só recebia o CO, existiam três grupos que recebiam o tratamento com colessevalam e o CO da seguinte forma: colessevalam e CO simultaneamente, CO 1 hora antes do colessevalam, e CO 4 horas antes do colessevalam. Quando o CO foi administrado concomitantemente ao colessevalam, a concentração plasmática máxima da noretisterona baixou 20,3%, o que indica uma interação. Quando as duas classes de fármacos foram administradas com 1 hora de

intervalo, a exposição sistêmica total do EE foi afetada pelo colessevalam. A administração deste com 4 horas de intervalo não provocou qualquer alteração nos parâmetros farmacocinéticos do CO<sup>69</sup>. Estes resultados indicam que o sequestrante de ácidos biliares tem algum potencial para interferir com a absorção de fármacos administrados concomitante. Os COs devem então ser tomados, pelo menos, 4 horas antes do colessevalam<sup>69</sup>.

## 6. Interações farmacocinéticas envolvendo isoenzimas CYP

O metabolismo de fase I engloba um conjunto de reações que torna o composto mais hidrofílico, facilitando a sua eliminação do organismo, e adiciona um grupo funcional que vai ser importante no metabolismo de fase II. As reações de fase I são, na sua maioria, responsabilidade da família enzimática citocromo P450, e podem acontecer durante a absorção do fármaco (quer na parede do intestino, quer no fígado), antes de o fármaco atingir a circulação sistémica. O metabolismo de primeira passagem determina a fração de fármaco administrado *per os* que vai eventualmente chegar à circulação sistémica <sup>4</sup>.

O citocromo P450 (CYP) pertence a uma família de hemoproteínas, sendo o grupo mais importante das enzimas de fase I. Localizado no retículo endoplasmático das células hepáticas, o CYP está muito presente nos enterócitos do intestino delgado, sendo possível encontrá-lo nos tecidos extra-hepáticos (rins e pulmões, entre outros). No fígado humano existem, pelo menos, doze isoenzimas CYP, sendo as mais importantes o CYP3A4 (responsável por 50% do metabolismo mediado pelo CYP), o CYP2D6 (20%) e os CYP2C9 e CYP2C19 (cerca de 15%) <sup>4</sup>.

### 6.1. Indução das isoenzimas CYP

A indução enzimática está associada ao aumento da atividade enzimática. Isto significa, para os fármacos substrato da enzima induzida, que o efeito será ao nível da diminuição da concentração destes fármacos <sup>4</sup>.

A indução enzimática é influenciada pelo tempo de semivida do indutor, pela idade da pessoa e por doenças hepáticas. A capacidade de induzir as enzimas metabólicas pode diminuir com a idade, e aqueles com cirrose ou hepatite podem estar menos suscetíveis à indução <sup>4</sup>.

Os fármacos indutores enzimáticos são capazes de aumentar a atividade das enzimas metabólicas, o que leva ao comprometimento do efeito clínico do fármaco afetado. O mecanismo mais comum de indução da atividade do CYP corresponde à ativação transcripcional, o que leva ao aumento da síntese das proteínas enzimáticas. Os fármacos metabolizados pelo CYP3A4 e CYP2C9 são os mais suscetíveis de sofrer indução enzimática <sup>4</sup>. O recetor de pregnanos X (PXR) regula a indução do CYP3A4

provocada por certos fármacos. O PXR é um regulador chave da resposta do organismo aos xenobióticos, fazendo parte da família de receptores nucleares de fatores de transcrição que são ativados por ligandos. Uma vez ativado, o PXR vai ligar-se ao ADN e vai regular um conjunto de genes no fígado e no intestino; esses genes estão envolvidos no metabolismo e na excreção de xenobióticos potencialmente perigosos. O PXR leva à transativação dos genes do CYP, da glutathione-S-transferase, das UGTs, das SULTs e de transportadores, aumentando a sua expressão e acelerando o metabolismo dos fármacos, reduzindo a sua eficácia clínica <sup>70</sup>.

### 6.1.1. Antibióticos

Ao longo dos anos têm surgido casos de gravidez em mulheres que fazem terapia concomitante com antibióticos e CO, tendo sido apontados diversos antibióticos como os responsáveis pela falha contraceptiva: tetraciclina, penicilinas, ampicilina, minociclina, entre outros. Existem diversas teorias acerca do mecanismo responsável por esta interação: redução da microbiota intestinal por parte dos antibióticos, resultando na redução da circulação entero-hepática do EE <sup>71-73</sup>; indução das enzimas microssomais hepáticas <sup>71-78</sup>; ou interferência com a absorção dos contraceptivos <sup>75,76,79</sup>. No entanto, a falha contraceptiva pode estar associada a muitas outras causas, como diarreia e vômitos (efeitos adversos frequentes dos antibióticos), pois apenas foi comprovada a interferência das rifamicinas (rifampicina, rifabutina e rifapentina) no metabolismo dos contraceptivos hormonais <sup>37,74,75,80-84</sup>.

A rifampicina é um indutor das enzimas microssomais hepáticas, levando a um aumento da atividade do CYP3A4. A rifampicina é um ativador potente do PXR; isto vai contribuir para a transativação do CYP3A4 no fígado e no intestino <sup>85</sup>. A rifampicina vai interferir com os níveis plasmáticos do estrogénio presente na formulação contraceptiva, pois induz a sua metabolização pelo CYP3A4 <sup>37,74,81,83,86</sup>; diversos estudos clínicos demonstram que a rifampicina reduz os níveis de estrogénio em circulação e aumenta a sua eliminação <sup>36,37,62,75,79,83</sup>. A rifampicina também é capaz de interferir com o metabolismo dos progestagénios que são metabolizados pelo CYP3A4, como o dienogest (DNG) <sup>36,87</sup>, a noretisterona <sup>74</sup> e o nomegestrol <sup>88</sup>. No estudo de Blode *et al.* (2012) foram avaliados os efeitos da rifampicina, como indutor do CYP3A4, na farmacocinética de um CO contendo 3 mg de DNG e 2 mg de valerato de estradiol. Os valores da AUC do progestagénio diminuiriam em 5,9 vezes, ao passo que os valores da

AUC do metabolito ativo do valerato de estradiol, estradiol, diminuíram em 1,8 vezes; esta diminuição da exposição sistémica ao contraceptivo deve-se ao aumento da eliminação das hormonas provocada pelo antibiótico. A eficácia do contraceptivo é posta em causa e aconselha-se o uso de métodos contraceptivos adicionais <sup>87</sup>. No RCM da pílula contraceptiva Zoely constam os resultados de um estudo sobre a influência da rifampicina numa combinação de acetato de nomegestrol (3,75 mg) com estradiol (1,5 mg); a AUC do acetato de nomegestrol diminuiu em 95%, ao passo que a AUC do estradiol aumentou em 25% <sup>88</sup>.

Apesar de a exposição à rifampicina a curto prazo poder resultar apenas num aumento da eliminação do CHC sem afetar a sua capacidade contraceptiva, o facto é que este antibiótico é utilizado no tratamento e profilaxia da tuberculose, sendo administrado por longos períodos de tempo, resultando, efetivamente, na diminuição da concentração plasmática e eficácia terapêutica do estrogénio e dos progestagénios <sup>76,82</sup>.

### **6.1.2. Antiepiléticos e anticonvulsivantes**

Existem desde 1972 inúmeros relatos de interações entre contraceptivos hormonais e anticonvulsivantes. As interações entre estas duas classes de fármacos podem ter como resultado a redução da eficácia contraceptiva e/ou aumento do número de convulsões <sup>89,90</sup>. Diversos estudos indicam que uma gravidez não planeada em mulheres epiléticas pode ser uma consequência da falha contraceptiva induzida pelos fármacos antiepiléticos <sup>84,90,91</sup>.

Muitos anticonvulsivantes aumentam o número de isoenzimas do CYP no fígado, o que pode resultar na aceleração do metabolismo do contraceptivo. A maior parte dos fármacos antiepiléticos é eliminada hepaticamente, sendo metabolizada principalmente pelo CYP3A4 <sup>89,90,92,93</sup>.

A indução do CYP3A4 aumenta a metabolização do composto estrogénico das formulações contraceptivas, podendo reduzir até 50% a sua concentração plasmática. Os principais fármacos anticonvulsivantes indutores do CYP3A4 são a carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína <sup>89,90,94-96</sup>. Várias mulheres participaram em estudos farmacocinéticos <sup>89,90,97,98</sup> em que recebiam uma dose de 300 a 600 mg/dia de carbamazepina, concomitantemente à administração de um contraceptivo oral contendo 30 a 50 µg de EE; os resultados mostram diminuição dos níveis plasmáticos de EE de

aproximadamente 42 a 66%. Adicionalmente foram referidos casos de gravidez não planeada em mulheres que tomavam carbamazepina e CO concomitantemente<sup>89,91,95,97,99</sup>. A coadministração de fenobarbital e de um CO contendo 50 µg de EE levou à diminuição de 72% da concentração de estrogénio em circulação, tendo sido também relatados casos de gravidez não planeada<sup>84,89,92,100</sup>. A terapia com 200 a 300 mg/dia de fenitoína leva a uma redução de cerca de 50% da concentração do contraceptivo esteroide; existe uma redução significativa da AUC do EE<sup>84,89,92,93</sup>.

Existem no mercado fármacos antiepiléticos e anticonvulsivantes mais recentes, de segunda e terceira geração, que também são indutores do CYP3A4, embora numa menor extensão que os fármacos anteriores<sup>90</sup>. A oxcarbazepina, um fármaco derivado da carbamazepina, induz o CYP3A4, levando à redução da concentração plasmática do contraceptivo hormonal em cerca de 47%, podendo levar à falha contraceptiva<sup>90,96,101-104</sup>. O topiramato é capaz de reduzir a AUC do EE em 18 a 30%, através de uma indução do CYP3A4 dependente da dose administrada de antiepilético; quando administrado em doses inferiores a 200 mg/dia, o topiramato não afeta a eficácia clínica de um CO contendo 35 µg de EE, mas com doses iguais ou superiores a 200 mg/dia, o antiepilético é capaz de aumentar a eliminação plasmática do EE entre 14,7 a 33%<sup>89,90,99,102,104,105</sup>.

A carbamazepina, a oxcarbazepina, a fenitoína e o fenobarbital podem também, como indutores do CYP3A4, afetar a farmacocinética dos progestagénios. A fenitoína pode diminuir, significativamente (até 50%), a AUC do LNG<sup>84,89,90,92,98</sup>; o mesmo acontece com a oxcarbazepina, que pode reduzir a AUC deste progestagénio em cerca de 47%<sup>90,92,96,103</sup> através da indução da sua metabolização<sup>90</sup>. O implante de etonogestrel Implanon<sup>®</sup> está contra-indicado em mulheres que tenham como terapêutica antiepiléticos indutores de enzimas, pois pode surgir uma gravidez não planeada<sup>90,106,107</sup>. O fenobarbital pode reduzir a concentração plasmática do progestagénio noretisterona em 40%; esta interação pode comprometer a eficácia do contraceptivo<sup>89,92</sup>. A carbamazepina diminui a concentração plasmática dos progestagénios, diminuindo a eficácia dos contraceptivos hormonais<sup>84,89,92,97,98,108</sup>.

O felbamato, um anticonvulsivantes de segunda geração, inibe o CYP2C19 e pode induzir a isoenzima CYP3A4<sup>90,92,94,104,109,110</sup>. Foi realizado um estudo com 31 mulheres caucasianas que tomavam um CO contendo EE e gestodeno (30 µg e 17 µg, respetivamente), para avaliar o efeito de 2400 mg/dia de felbamato na indução do CYP3A4. Observaram a diminuição da concentração plasmática máxima e da AUC do

gestodeno em 16% e 42%, respetivamente<sup>89,90,92,94,102,104,109,110</sup>. Apesar da redução da concentração em circulação do gestodeno, não ocorreu falha contracetiva<sup>89,90,110</sup>.

Para além da indução da metabolização e eliminação dos estrogénios e dos progestagénios, a carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína aumentam os níveis plasmáticos de SHBG; isto vai levar à diminuição da fração livre e farmacologicamente ativa dos estrogénios e dos progestagénios em circulação, alterando a sua distribuição pelo organismo, contribuindo para a falha contracetiva<sup>89,90,92</sup>.

As mulheres que fazem terapêutica com fármacos antiepiléticos indutores de enzimas devem tomar contracetivos com uma concentração mínima de 50 µg de EE ou devem mudar de método contracetivo<sup>90,94,111</sup>.

### **6.1.3. Medicamentos com ação específica nas perturbações do ciclo sono-vigília**

O modafinil é um fármaco utilizado no tratamento da narcolepsia. *In vitro*, o modafinil é capaz de provocar a inibição reversível do CYP2C19 e do CYP2C9 em microssomas hepáticos humanos, e é capaz, dependentemente da dose, de induzir as atividades dos CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5<sup>112,113</sup>.

Para determinar a existência, ou ausência, de uma interação farmacocinética entre o modafinil e o EE foi realizado um estudo *in vivo* para avaliar o efeito do estimulante na farmacocinética do EE e do triazolam, um outro substrato do CYP3A4/5. O triazolam foi incluído no estudo porque, ao contrário do EE, apenas tem o CYP3A4/5 envolvido no seu metabolismo<sup>112,114</sup>. Os principais resultados de Robertson *et al.* (2002) mostram que o tratamento contínuo com 400 mg/dia de modafinil tem efeitos significativos no perfil farmacocinético do EE e do triazolam, embora o efeito seja mais pronunciado neste último. Os dados recolhidos durante o estado estacionário do EE mostram que a sua concentração máxima diminuiu um 11%, sem influências na eliminação. Adicionalmente, os resultados deste estudo demonstram que a interação do modafinil com o EE decorre ao nível do trato gastrointestinal<sup>112,114</sup>. Devido à variação da concentração de EE, a sua eficácia contracetiva pode ser afetada, aconselhando-se um método barreira adicional<sup>114</sup>.

#### **6.1.4. Anti-hipertensores**

A gravidez não é recomendada em mulheres com hipertensão arterial pulmonar devido ao elevado risco de mortalidade materna. As mulheres com esta condição médica fazem, habitualmente, terapêutica com o fármaco bosentano <sup>115</sup>. Para determinar a influência deste fármaco na contraceção hormonal foram realizados alguns estudos.

van Giersbergen *et al.* (2006) estudou a influência do bosentano na farmacocinética de um CO contendo 1 mg de noretisterona e 35 µg de EE. Um grupo de 20 mulheres recebeu 125 mg do anti-hipertensor, duas vezes por dia, durante sete dias e, no sétimo dia, as voluntárias receberam uma dose do CO. A administração concomitante de bosentano resultou na diminuição da AUC do progestagénio e do estrogénio: em 13 das 19 mulheres, observou-se uma diminuição da AUC da noretisterona até 56%, e todas as mulheres (exceto uma) tiveram uma redução da AUC do EE de 66% <sup>116</sup>.

Um dos mecanismos propostos pelos autores para esta interação corresponde à indução do CYP3A4 pelo bosentano, levando ao aumento do metabolismo dos contraceptivos esteroides. Um outro mecanismo sugerido envolve a ativação do PXR pelo bosentano; este recetor está envolvido, para além do aumento da expressão do gene do CYP3A4 <sup>70,117-120</sup>, na regulação das SULTs e das UGTs <sup>121</sup>, podendo levar ao aumento da metabolização do EE.

Estudos envolvendo contraceptivos à base de progestagénios demonstraram que a administração de bosentano a mulheres que tenham o implante de etonogestrel ou que tomem as minipílulas está contraindicada por aumento do metabolismo dos contraceptivos esteroides <sup>122</sup>.

A formulação contraceptiva mais segura para mulheres com esta condição médica e que façam terapêutica com bosentano corresponde às injeções com acetato de medroxiprogesterona <sup>122</sup>.

#### **6.1.5. Antifúngicos**

Existem alguns relatos de gravidez não planeada e hemorragias entre ciclos menstruais (normalmente associadas à diminuição dos níveis plasmáticos dos estrogénios) que foram associadas à utilização, em simultâneo, da griseofulvina e de CO <sup>12,84,123-126</sup>. A griseofulvina pode levar à diminuição dos níveis plasmáticos do EE ou do componente

progestagénico através da indução das enzimas hepáticas, levando ao aumento do metabolismo do contraceutivo e a falhas contracetivas<sup>123,125</sup>. No entanto, apesar de ser capaz de induzir o CYP3A4, *in vitro* e em ratinhos, e, potencialmente, alterar os parâmetros farmacocinéticos do EE<sup>117</sup>, na realidade ainda não foi provado que a griseofulvina seja capaz de induzir as enzimas hepáticas nos humanos<sup>123</sup>.

O risco total de falha contracetiva aquando da administração em simultâneo de antifúngicos é incerta, podendo ser bastante pequena, mas é prudente não descartar os diversos relatos e aconselhar um método contraceutivo adicional<sup>84</sup>.

### 6.1.6. Imunomoduladores

A aminoglutetimida é utilizada como fármaco de segunda linha no tratamento da próstata (embora já não seja comercializada em Portugal)<sup>13</sup>.

Este fármaco reduz as concentrações plasmáticas da medroxiprogesterona administrada oralmente, muito provavelmente devido à indução do metabolismo do progestagénio. Neste estudo não foi avaliado o impacto na eficácia contracetiva, pois a medroxiprogesterona estava a ser aplicada como agente antineoplásico<sup>127</sup>.

### 6.2. Inibição das isoenzimas CYP

A inibição enzimática refere-se à diminuição da atividade metabólica devido à presença de um inibidor. O metabolismo mediado pelos CYPs pode ser inibido por três mecanismos diferentes<sup>4,128</sup>. A inibição competitiva ocorre quando os fármacos administrados em simultâneo são substrato do mesmo CYP; o inibidor vai competir com o fármaco pelo mesmo local de ligação da enzima. A inibição competitiva depende da afinidade do substrato pelo CYP, da concentração de substrato necessária para a inibição e do tempo de semivida do fármaco inibidor<sup>4,128</sup>. O segundo mecanismo corresponde à inativação do CYP pelo metabolito do fármaco, formando um complexo com a enzima. Neste tipo de inibição, também designada de “*mechanism-based inhibition*”, o metabolito liga-se covalentemente à enzima, levando à sua inativação irreversível<sup>128</sup>. Um terceiro mecanismo corresponde à ligação de um grupo imidazol ou hidrazina ao grupo heme do citocromo; o inibidor liga-se num local da enzima diferente daquele onde o fármaco se liga, provocando uma alteração da conformação<sup>4,128</sup>.

A inibição da atividade enzimática pode resultar no aumento da concentração e/ou do tempo de semivida do fármaco substrato, aumentando a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. A importância clínica de uma determinada interação entre fármacos vai depender do grau de acumulação e da margem terapêutica do fármaco substrato <sup>4</sup>.

### 6.2.1. Antiepiléticos e anticonvulsivantes

A mefenitoína, pró-fármaco da fenitoína, é um composto usado como sonda em estudos de atividade do CYP2C19, pois é hidroxilado por esta isoenzima na posição 4' <sup>129-131</sup>.

Num estudo por Tamminga *et al.* (1999), 100 mg de mefenitoína foram administrados a um grupo de mulheres que recebia um CO não especificado e a outro grupo que não fazia contraceção oral; a atividade do CYP2C19 foi avaliada através da análise da razão S/R-mefenitoína <sup>129</sup>. A razão S/R-mefenitoína é um indicador (embora não dos mais estáveis) da atividade do CYP2C19 <sup>130</sup>; quanto mais elevado, menor a atividade da isoenzima <sup>129</sup>. Nas mulheres do estudo de Tamminga *et al.* (1999), a razão S/R-mefenitoína aumentou de 0,175 (no grupo sem CO) para 0,294 (no grupo com CO), o que se traduz numa redução de 68% da atividade enzimática <sup>129</sup>.

Num estudo por Laine *et al.* (2000), a razão S/R-mefenitoína foi cerca de 2,5 vezes superior no grupo de mulheres que tomava um CO do que no grupo de mulheres que não tomava <sup>132</sup>.

É então possível concluir que os COs inibem a atividade enzimática do CYP2C19 <sup>129,131,132</sup>; a consequência clínica desta inibição não é tão relevante para a mefenitoína, mas provavelmente para outros fármacos metabolizados por esta isoenzima <sup>131</sup>.

### 6.2.2. Teofilina

A teofilina é um fármaco utilizado como broncodilatador em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crónica; tem uma margem terapêutica muito estreita e é extensamente metabolizado (90%) pelo CYP1A2 <sup>12,133-138</sup>.

Diversos estudos foram realizados para determinar a influência de COs contendo EE no perfil farmacocinético da teofilina. A conclusão geral dos estudos afirma a interferência do CO no metabolismo da teofilina <sup>12,30,62,133,136,137,139-142</sup>; nas mulheres não fumadoras que tomam o CO em regime crónico (utilização acima dos seis meses), o EE inibe a

atividade do CYP1A2, resultando na diminuição da taxa de eliminação da teofilina entre 28% a 34%, e o prolongamento do tempo de semivida do broncodilatador <sup>12,30,133,136,137,139-142</sup>. Sem um ajuste da dose de teofilina, esta interação pode resultar na acumulação de teofilina no organismo a níveis tóxicos <sup>137</sup>.

No entanto, Koren *et al.* (1986) realizou um estudo com dez adolescentes femininas a quem foram administrados EE e teofilina durante três a nove meses e não foram observadas quaisquer alterações na farmacocinética do estrogénio ou do broncodilatador <sup>143</sup>.

### 6.2.3. Anticoagulantes

A varfarina é um anticoagulante que, devido à existência de um carbono assimétrico na posição 9, tem dois enantiómeros (R- e S-varfarina), o que leva a diferentes processos de metabolização. O citocromo P450 vai metabolizar a varfarina através de diferentes isoenzimas: a S-varfarina é predominantemente metabolizada pelo CYP2C9 e a R-varfarina é metabolizada pelo CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C19 numa menor extensão <sup>144,145</sup>. Embora o EE seja inibidor do CYP1A2 (*in vitro*) e do CYP2C19 <sup>12,144,146,147</sup> e de terem sido relatados casos em que a concentração de varfarina em circulação aumentou na presença de contraceptivos hormonais <sup>144,148-150</sup>, os dados farmacocinéticos existentes e o insucesso de explicação destas variações, são insuficientes para confirmar a existência de uma interação entre estas duas classes de fármacos <sup>149,151</sup>.

O ticagrelor é um antiplaquetário que é metabolizado pelo CYP3A4/5; adicionalmente, é um ativador e um fraco inibidor destas isoenzimas *in vitro*, mas não é um indutor enzimático <sup>152</sup>. A coadministração do antiplaquetário com um contraceptivo hormonal contendo EE vai resultar no aumento, em cerca de 20%, da concentração do estrogénio em circulação; isto é devido a uma ligeira redução da eliminação do EE provocada pela inibição fraca do CYP3A4 potenciada pelo ticagrelor <sup>152,153</sup>. Esta interação não resulta na perda da eficácia contraceptiva, até porque a exposição ao EE é aumentada <sup>152,153</sup>.

### 6.2.4. Aprepitant

O aprepitant é um fármaco aprovado para a prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia moderadamente emetogénica <sup>154</sup>. A principal via de metabolização do

aprepitant corresponde ao CYP3A4 e, para além de substrato, este fármaco é também um inibidor desta isoenzima <sup>154,155</sup>.

Quando administrado em doses de 100 mg/dia, durante duas semanas, o aprepitant leva à diminuição da AUC do EE (administrado em doses de 35 µg) em 40 a 43% <sup>154-156</sup>; uma dose de aprepitant de 40 mg/dia, durante doze dias, leva à diminuição da AUC do EE em 29% (no décimo segundo dia) <sup>156</sup>. O aprepitant funciona, durante o período de tempo em que é administrado, como inibidor do CYP3A4, depois como indutor e, ao fim de duas semanas, não tem efeito na isoenzima <sup>157</sup>.

### 6.2.5. Inibidores da monoamina oxidase

A selegilina é um inibidor seletivo irreversível da monoamina oxidase B, utilizado no tratamento da Doença de Parkinson. Após administração por via oral, a selegilina é rapidamente absorvida e sofre um extenso efeito de primeira passagem. A N-desmetilação é considerada a principal via de metabolização da selegilina; dois dos seus principais metabolitos, desmetilselegilina e levometanfetamina, são encontrados *in vivo* após a metabolização do fármaco pelo CYP2B6 e pelo CYP2C19 <sup>158,159</sup>.

Laine *et al.* (1999) realizou um estudo para caracterizar a influência da dose na farmacocinética da selegilina, com administrações de 5 a 40 mg de fármaco a 8 mulheres; 4 destas voluntárias eram utilizadoras de COs (3 tomavam uma formulação contendo 75 µg de gestodeno e 30 µg de EE, e 1 voluntária recebia um regime trifásico de 50 a 125 µg de LNG com 30 a 40 µg de EE). No grupo das mulheres que fizeram as duas medicações concomitantes observou-se um aumento de cerca de 20 vezes na AUC da selegilina. A razão metabólica da selegilina (AUC da desmetilselegilina sobre AUC da selegilina) foi significativamente mais baixa no grupo que recebia os COs, o que sugere uma interferência por parte do CO, mais especificamente, do EE no metabolismo do inibidor da monoamina oxidase B <sup>158</sup>. Um mecanismo de interação proposto consiste na inibição do CYP2B6 pelo EE, com uma inibição parcial do CYP2C19 <sup>158</sup>; no entanto, enquanto alguns autores demonstraram a inibição do CYP2B6 pelo EE <sup>160</sup>, outros afirmam que o EE não cessa a atividade desta isoenzima <sup>161</sup>. Torna-se, então, necessária uma investigação adicional sobre o mecanismo de interação do EE com a selegilina. De qualquer das formas, deve ser feito um ajuste na dose de selegilina (por

defeito) aquando da administração simultânea com contraceptivos hormonais, sendo preferível evitar a terapêutica concomitante <sup>158</sup>.

Palovaara *et al.* (2002) realizou um estudo para determinar a influência de 2 mg de valerato de estradiol com 250 µg de LNG, na farmacocinética da administração de 10 mg de selegilina; os resultados obtidos permitiram concluir que, apesar da redução de 17% na concentração máxima do metabolito desmetilselegilina, a esta combinação hormonal não interfere com o metabolismo da selegilina, tornando-se desnecessário algum ajuste de dose <sup>162</sup>.

### 6.2.6. Antifúngicos

A existência de uma possível interação entre contraceptivos hormonais e antifúngicos é algo contraditória, pois, apesar de existirem relatos de casos de gravidez não planeada e efeitos adversos relacionados com alterações da concentração plasmática dos contraceptivos, não foi possível associar estes eventos a uma interação farmacocinética <sup>84</sup>.

Existem relatos de mulheres com falha contraceptiva aquando do tratamento com os antifúngicos fluconazol, itraconazol e cetoconazol; no entanto, os estudos farmacocinéticos realizados não encontram um mecanismo que possa explicar os acontecimentos observados, ou não encontram sequer qualquer ocorrência, ou são contraditórios <sup>73,84,123,163,164</sup>.

Os estudos realizados com o fluconazol são muito contraditórios. Os efeitos de uma dose de 150 mg de fluconazol foram estudados em dois grupos de mulheres que recebiam um CO; ao sexto dia do ciclo contraceptivo, as mulheres tomaram a dose de fluconazol e observou-se um aumento da concentração plasmática de EE <sup>123</sup>. Um outro estudo com 14 mulheres que faziam contraceção com EE e LNG obteve um aumento de 40% na concentração de EE e 24% na concentração de LNG após lhes ter sido administrada uma dose de 200 mg/dia, durante dez dias, de fluconazol <sup>84</sup>. No entanto, outros estudos com 50 mg de fluconazol e COs não demonstraram quaisquer efeitos nos parâmetros farmacocinéticos dos COs <sup>84</sup>.

Blode *et al.* (2012) realizou um estudo com a finalidade de avaliar os efeitos da indução e inibição do CYP3A4 na farmacocinética de um CO contendo 3 mg de dienogest (DNG) e 2 mg de valerato de estradiol (E2V). Para inibir a isoenzima foi administrada

uma dose de 400 mg de cetoconazol a um grupo de 24 mulheres na pós-menopausa que tomavam o CO <sup>87</sup>. O E2V é transformado em estradiol, o metabolito farmacologicamente ativo, após administração oral, que é posteriormente metabolizado pelo CYP3A (secção 4.1.2.). O cetoconazol é um inibidor do CYP3A4 e do CYP2C9, embora numa menor extensão <sup>165</sup>. Efetivamente, a inibição do CYP3A4 pelo antifúngico resultou num aumento da concentração máxima e da AUC do estradiol e do progestagénio; este aumento não irá afetar a eficácia do CO, nem colocar em causa a segurança da mulher, pois doses elevadas deste CO são seguras e toleráveis <sup>87</sup>. Segundo as informações constantes no RCM da pílula contraceptiva Zoely<sup>®</sup>, uma dose de 200 mg de cetoconazol é capaz de aumentar a AUC (115%) e a concentração plasmática máxima (85%) do progestagénio nomegestrol, sem afetar o metabolismo do estradiol; os fabricantes da Zoely<sup>®</sup> não consideram estas alterações clinicamente relevantes <sup>88</sup>.

O voriconazol é outro antifúngico capaz de inibir o CYP3A4. Apesar de não existirem relatos de gravidez não planeada ou efeitos adversos dos contraceptivos, existe um estudo em que se observou o aumento da exposição sistémica do voriconazol e de um CO (1 mg de noretisterona com 35 µg de EE) quando administrados concomitantemente <sup>166</sup>. Andrews *et al.* (2008) mostrou que a AUC do EE e da noretisterona aumenta em 61% e 53%, respetivamente, na presença do antifúngico. Este aumento da exposição ao contraceptivo pode dever-se à inibição do CYP3A4 pelo voriconazol. Adicionalmente, o CO também tem efeito sobre o voriconazol, aumentando a sua concentração plasmática e reduzindo a exposição sistémica ao seu metabolito inativo. O aumento da concentração plasmática de voriconazol e a diminuição da sua metabolização deve-se, principalmente, ao efeito inibitório do EE no CYP2C19. O aumento da exposição sistémica ao CO não está associada a falha contraceptiva nem a efeitos adversos (embora se aconselhe uma vigilância ativa), assim como não se espera que o aumento da exposição ao voriconazol tenha implicações de tolerabilidade <sup>166</sup>.

É necessário ter em consideração que os antifúngicos capazes de inibir o citocromo P450 podem alterar as concentrações plasmáticas dos contraceptivos hormonais, apesar de não existirem estudos que comprovem as interações entre estas duas classes de fármacos <sup>165</sup>. O risco total de falha contraceptiva aquando da administração em simultâneo de antifúngicos é incerta, podendo ser bastante pequena, mas é prudente não descartar os diversos relatos e aconselhar um método contraceptivo adicional <sup>84</sup>.

### 6.2.7. Anti-hipertensores

Para avaliar os efeitos de um CO contendo dienogest e EE (2 mg/30 µg) e de um outro contendo LNG e EE (0,125 mg/30 µg) no anti-hipertensor nifedipina, Balogh *et al.* (1998) realizou um estudo em que observou uma diminuição de aproximadamente 25% na AUC do metabolito da nifedipina, sem qualquer alteração nos parâmetros farmacocinéticos do fármaco inicial <sup>167</sup>. A principal via metabólica da nifedipina consiste na oxidação mediada pelo CYP3A4 <sup>167,168</sup>; a inibição do CYP3A4 pelo EE pode estar na origem da interação que leva à diminuição da exposição sistêmica ao metabolito do anti-hipertensor <sup>30,167</sup>. A tolerabilidade à nifedipina e os seus efeitos terapêuticos estão assegurados na presença do CO <sup>167</sup>.

### 6.2.8. Relaxantes musculares

A tizanidina é um agonista do recetor adrenérgico  $\alpha_2$ , relaxante central do músculo esquelético, sendo utilizada na terapêutica de espasmos crónicos, como os da esclerose múltipla, e, mais frequentemente, no tratamento de dores de cabeça relacionadas com tensão muscular e dores músculo-esqueléticas, situações comuns em mulheres em idade fértil. A tizanidina é principalmente metabolizada nos seus metabolitos inativos pelo CYP1A2, num pronunciado efeito de primeira passagem <sup>169</sup>.

A informação contida no RCM de um medicamento contendo tizanidina desaconselha a toma deste medicamento com COs <sup>170</sup>. Granfors *et al.* (2005) realizou um estudo para determinar o efeito de um CO contendo EE e gestodeno na farmacocinética do relaxante muscular. Observaram que a concentração plasmática máxima e a AUC da tizanidina eram maiores no grupo de mulheres que recebia o CO, e que a razão metabólica da tizanidina no plasma e na urina era 2 a 10 vezes maior nesse mesmo grupo <sup>169</sup>. Concluiu-se então que os COs contendo gestodeno e EE aumentam a concentração plasmática de tizanidina por impedirem o seu metabolismo, muito provavelmente devido à capacidade inibitória do EE na expressão do CYP1A2 (efeito demonstrado *in vitro*) <sup>30,146,147,161,169</sup>. A margem terapêutica da tizanidina é estreita e por isso aconselha-se vigilância ativa na co-prescrição <sup>169</sup>.

Um estudo por Bramness *et al.* (2005) demonstrou a interação entre COs e carisoprodol, um outro relaxante muscular, resultante da inibição do metabolismo do carisoprodol

pelo CYP2C19<sup>171</sup>. No entanto, este medicamento não se encontra em comercialização devido ao elevado risco de abuso e dependência, que pode levar a intoxicações<sup>172</sup>.

### 6.2.9. Psicofármacos

A clozapina é um antipsicótico de segunda geração, normalmente utilizado no tratamento da esquizofrenia, com um metabolismo hepático relativamente complexo<sup>13</sup>. As principais vias metabólicas correspondem à N-desmetilação (com formação do metabolito norclozapina) e N-oxidação (com formação de N-óxido de clozapina); existe um grande envolvimento do CYP1A2 no metabolismo do antipsicótico, assim como das isoenzimas CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2D6<sup>173,174</sup>. A possibilidade de existência de uma interação entre a clozapina e contraceptivos hormonais advém de um caso de uma mulher de 47 anos que tomava um CO contendo noretisterona e EE (0,5 mg/35 µg) e, quando iniciou o tratamento com 550 mg/dia de clozapina, começou a sentir tonturas, fraqueza e sonolência, sintomas derivados de concentrações elevadas de clozapina. A descontinuação do CO resultou na redução para metade dos níveis plasmáticos do antipsicótico<sup>174</sup>. Existem estudos que determinam que o EE possa ser um inibidor do CYP1A2<sup>30,146,147,161,175</sup>, assim como do CYP3A4<sup>30,176,177</sup> e do CYP2C19<sup>129,131,147,161,178,179</sup>. Gabbay *et al.* (2002) propõe que a concentração elevada de clozapina na presença do CO possa ser derivada da inibição do metabolismo do antipsicótico por parte das hormonas esteroides, devido à sua ação inibitória na atividade do CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4<sup>174</sup>.

A amitriptilina é um psicofármaco cuja principal indicação terapêutica é o tratamento de estados depressivos<sup>13</sup>. Num estudo farmacocinético observou-se que as mulheres que faziam contraceção oral tinham valores plasmáticos de amitriptilina mais elevados que as mulheres que não tomavam o CO<sup>180</sup>. O metabolismo da amitriptilina envolve diversas isoenzimas CYP: CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19<sup>181</sup>. Como referido anteriormente, os contraceptivos esteroides têm alguma capacidade de inibir algumas isoenzimas CYP; pensa-se que esta possível interação entre o antidepressivo e o CO seja devido à inibição do metabolismo da amitriptilina<sup>180</sup>.

Alguns estudos realizados para avaliar a existência de interações entre benzodiazepinas e COs demonstram que a oxidação das benzodiazepinas pode estar comprometida com a co-prescrição. Uma comparação dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da

coadministração de diazepam com um CO demonstra uma redução da eliminação do diazepam e aumento do seu tempo de semivida nas mulheres que recebiam o CO. A interação pode ser devida à interferência com o metabolismo oxidativo hepático da benzodiazepina<sup>182</sup>.

Foi realizado um estudo com o propósito de caracterizar um CO contendo EE e gestodeno na atividade do CYP3A4 *in vivo*; para tal, foi utilizada como sonda a benzodiazepina midazolam, um fármaco metabolizado quase exclusivamente pelo CYP3A4. A administração concomitante de midazolam e do CO durante dez dias resultou num ligeiro (21%) aumento da AUC da benzodiazepina e numa diminuição (36%) da razão metabólica do midazolam (AUC do metabolito 1'-hidroximidazolam sobre AUC do midazolam). Estes dados sugerem uma inibição por parte do CO no metabolismo da benzodiazepina; *in vitro*, o gestodeno é um forte “*mechanism-based inhibitor*” do CYP3A4, assim como o EE<sup>32,183</sup>. Todavia, apesar do aumento da exposição sistêmica ao midazolam, os seus efeitos clínicos não foram amplificados, o que classifica esta interação como pouco importante do ponto de vista clínico<sup>184</sup>.

O bupropiom é um fármaco indicado no tratamento da depressão e no tratamento adjuvante de programas para cessação do consumo de nicotina, sendo metabolizado principalmente pelo CYP2B6<sup>13</sup>. Um estudo por Palovaara *et al.* (2003) teve como objetivo avaliar o efeito da terapêutica hormonal de substituição (THS) e de um CO na atividade do CYP2B6, utilizando o bupropiom como sonda. Após o pré-tratamento durante uma primeira fase com uma dose de 150 mg de bupropiom, um grupo de 12 mulheres recebeu, durante os dez dias seguintes, pré-tratamento com THS (2 mg de E2V e 250 µg de LNG) ou com um CO (30 µg de EE e 150 µg de desogestrel), antes de receberem uma nova dose de bupropiom. A THS provocou uma redução de 47% na AUC do metabolito hidroxibupropiom, reduzindo também a razão metabólica hidroxibupropiom/bupropiom em 49%, ao passo que a AUC do bupropiom aumentou em 64%; estes resultados indicam uma clara inibição do CYP2B6 pela THS. A administração do CO resultou apenas numa diminuição da AUC do metabolito do bupropiom, embora numa menor extensão que aquela observada com a THS, o que sugere um efeito modesto na atividade do CYP2B6<sup>160</sup>; estes resultados são consistentes com aqueles de um outro estudo<sup>185</sup>, em que se observou uma inibição baseada no mecanismo do CYP2B6 por parte do EE.

### 6.2.10. Antiparasitários

O proguanil é um fármaco importante na profilaxia e no tratamento da malária por *P. falciparum* e é considerado o antimalárico mais seguro durante a gravidez<sup>13,186</sup>.

O proguanil é convertido no seu metabolito ativo, cicloguanilo, pelo CYP2C19. Sabendo que o CYP2C19 é inibido por estrogénios<sup>129,131,147,161,178,179</sup>, McGready *et al.* (2003) realizou um estudo para determinar a influência de um CO na farmacocinética do proguanil. Uma dose de 200 mg do antimalárico foi administrada a um grupo de mulheres que já tomava o CO de LNG (0,15 mg) com EE (30 µg). Após a administração de proguanil, a concentração do seu metabolito ativo diminuiu em 50%; esta redução é atribuída a uma interação entre o proguanil e o CO, em que este inibe o CYP2C19, reduzindo a formação de cicloguanilo<sup>186</sup>.

Pensa-se que esta interação possa comprometer a eficácia do antimalárico, uma vez que é a fração livre do cicloguanilo que confere a atividade enzimática e as suas concentrações não chegam à concentração inibitória mínima. É então sugerido que as mulheres que façam este tipo de medicação em simultâneo tomem uma dose a dobrar do antimalárico para obterem o efeito terapêutico desejado<sup>186</sup>.

### 6.2.11. Modificadores da secreção gástrica

O inibidor da bomba de prótons omeprazol é extensivamente metabolizado pelo CYP2C19 (5'-hidroxilação) e, num menor grau, pelo CYP3A4 (sulfoxidação). O metabolito hidroxioimeprazol é metabolizado pelo CYP3A4 e o metabolito omeprazol sulfona é posteriormente metabolizado pelo CYP2C19<sup>178</sup>.

Num estudo de Laine *et al.* (2000) já tinha sido demonstrado que a inibição do CYP2C19 pela presença de um CO resultava no aumento da razão metabólica omeprazol/hidroxioimeprazol<sup>187</sup>.

Palovaara *et al.* (2003) realizou então um estudo em três fases para determinar o efeito de um CO nas duas principais vias metabólicas do omeprazol. Na primeira fase, 10 mulheres receberam uma dose de 40 mg/dia de omeprazol. Posteriormente, as mulheres receberam, aleatoriamente, ou 40 µg de EE com 75 µg de LNG ou apenas 60 µg de LNG, uma vez por dia, durante dez dias. No dia 10, uma única dose de 40 mg de omeprazol foi fornecida uma hora após a toma do CO<sup>178</sup>. A administração do CO

contendo EE e LNG resultou numa inibição significativa da hidroxilação do omeprazol catalisada pelo CYP2C19, assim como inibiu o metabolismo do metabolito omeprazol sulfona pela mesma isoenzima (refletido pelo prolongado tempo de semivida deste metabolito). Como a administração de LNG sozinho não teve qualquer impacto na farmacocinética do omeprazol, conclui-se que é o estrogénio EE que tem a capacidade inibitória sobre o CYP2C19<sup>131,178</sup>. Não foram registadas alterações na concentração máxima do omeprazol sulfona nem no tempo de semivida do hidroxiomeprazol, o que sugere que os COs não afetam a atividade do CYP3A4<sup>178</sup>, embora existam evidências de “*mechanism-based inhibition*” *in vitro* por parte do EE<sup>30,167,176,177</sup>. A implicação clínica desta interação não foi avaliada<sup>178</sup>.

## 7. Interações envolvendo o metabolismo dependente de SULT ou UGT

As reações de fase II são caracterizadas pela conjugação, com uma substância pequena e endógena, dos compostos que permaneceram em circulação após o metabolismo de fase I; esta conjugação é muitas vezes facilitada pela adição do grupo funcional que ocorreu com a reação de fase I. As reações de fase II, que podem ocorrer logo com o composto inicial, são importantes para eliminar fármacos e para reduzir a reatividade de compostos que foram previamente metabolizados pelo CYP<sup>4</sup>.

Uma das reações mais importantes corresponde à conjugação do composto com ácido glucurónico – glucuronidação. Esta reação é catalisada pela UDP-glucuroniltransferase (UGT). Muitos dos substratos das UGTs são também substratos das sulfotransferases (SULT), enzimas que catalisam a sulfatação do composto<sup>4</sup>.

Como já foi referido, as UGTs e as SULTs podem também ser induzidas devido à transativação mediada pelo PXR devido à sua indução por certos fármacos<sup>70</sup>.

### 7.1. Paracetamol

O anti-inflamatório não esteroide paracetamol é predominantemente sulfatado e conjugado com ácido glucurónico, dando origem a metabolitos inativos que serão excretados pelos rins; se estas vias de conjugação estiverem saturadas, ocorre formação do composto tóxico N-acetil-p-benzoquinona imina pelos CYPs (isoenzimas CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4)<sup>188</sup>. O paracetamol e o EE interagem em diferentes níveis nas suas vias de metabolização.

Os COs são capazes de induzir a glucuronidação de alguns fármacos, resultando no aumento da sua taxa de eliminação e diminuição da concentração plasmática, e o paracetamol, sendo conjugado pela UGT1A1, UGT1A6 e UGT1A9, é um destes fármacos<sup>12,62,188</sup>.

Na parede intestinal, quer o paracetamol como o EE são sulfatados pelas sulfotransferases; isto vai resultar numa competição pela enzima<sup>12,189</sup>. Existe uma grande diferença de doses administradas dos fármacos (1000 mg de paracetamol *versus* 35 µg de EE); quando administrados com 1 hora de intervalo, o paracetamol vai provocar um aumento da disponibilidade do EE, pois vai impedir a formação do

metabolito EE-Sul pelas sulfotransferases no intestino – existe uma diminuição significativa da AUC do EE-Sul<sup>30,62,189</sup>. Rogers *et al.* (1987) observou que a diminuição da sulfatação do EE é parcialmente compensada pelo aumento da glucuronidação do estrogênio<sup>189</sup>.

## 7.2. Antiepiléticos e anticonvulsivantes

Estudos farmacocinéticos demonstraram a existência de uma interação entre o antiepilético lamotrigina e os COs, onde se verificou que os níveis plasmáticos de lamotrigina diminuíram até 50% como resultado da coadministração<sup>12,37,89,90,190–196</sup>. Uma das principais vias de metabolização da lamotrigina consiste na 2-N-glucuronidação hepática, com o envolvimento da UGT1A4 e UGT2B7<sup>190,192,196,197</sup>; os COs podem induzir a glucuronidação mediada pelas UGTs, sendo este o mecanismo proposto para a interação<sup>12,89,190,192,197</sup>. O EE é capaz de induzir a glucuronidação, sendo capaz de induzir a UGT1A4 a conjugar a lamotrigina mais rapidamente<sup>190,192–195,197</sup>. O aumento da conjugação da lamotrigina vai resultar na diminuição da sua concentração plasmática até cerca de 50%, com o aumento da sua eliminação por via renal<sup>190,192–195</sup>; quando o CO é retirado, os níveis plasmáticos de lamotrigina aumentam consideravelmente<sup>192–194</sup>. As variações na concentração plasmática de lamotrigina podem advir na perda do controlo das convulsões, resultando no aumento da sua frequência e recorrência, e do aumento da frequência de efeitos adversos<sup>190,192,195,196</sup>. A utilização de contraceptivos contendo progestagénios não deverá afetar a cinética da lamotrigina<sup>194,197</sup>.

Similarmente ao que acontece com a lamotrigina, contraceptivos contendo EE também induzem a glucuronidação do ácido valpróico<sup>90,94,198</sup>. A taxa de eliminação deste antiepilético aumenta em cerca de 21,5% na presença de EE e diminui na ausência do contraceptivo, devido à indução das UGTs por parte do estrogênio<sup>90,94,102,198</sup>. A magnitude desta interação varia entre indivíduos, podendo ter significado clínico em certos casos<sup>198</sup>.

## 7.3. Psicofármacos

Um estudo por Patwardhan *et al.* (1983) demonstra a diminuição do tempo de semivida e aumento da taxa de eliminação das benzodiazepinas lorazepam e oxazepam na

presença de um CO contendo 1 mg de noretisterona e 50 µg de EE. Estas benzodiazepinas são eliminadas por glucuronidação e estes resultados sugerem uma indução das UGTs por parte do CO <sup>199</sup>.

#### 7.4. Antidislipídicos

O efeito de um CO (contendo noretisterona e EE) na glucuronidação do ácido clofíbrico (metabolito farmacologicamente ativo do antidislipídico clofibrato) foi estudado *in vivo* em ratinhos fêmea Wistar e *in vitro*, através de homogenizados hepáticos obtidos por biópsia de 69 mulheres <sup>200</sup>. A formação do metabolito conjugado com ácido glucurónico (glucuronato de clofibril) foi estimulada em 48% nos ratinhos e a excreção do glucuronato de clofibril aumentou em 25% (nas mulheres) na presença de noretisterona. Foi proposto que os CO estimulam a atividade da UGT envolvida na glucuronidação do ácido clofíbrico <sup>200</sup>.

Estes resultados e conclusões são consistentes com aqueles de um estudo de 1984;<sup>201</sup> nas mulheres que tomavam clofibrato e um CO (EE/noretisterona ou EE/LNG), a eliminação plasmática do ácido clofíbrico era 48% superior do que naquelas que não recebiam o CO. O impacto clínico desta interação não foi avaliado <sup>201</sup>.

#### 7.5. Inibidores seletivos da COX2

O etoricoxib é um anti-inflamatório não esteroide, mais concretamente, um inibidor seletivo da cicloxigenase 2 (COX2). Schwartz *et al.* (2009) realizou uma série de estudos para averiguar a existência de alguma interação com COs <sup>202</sup>.

O primeiro estudo, dividido em duas partes, consistia na administração de uma dose de 120 mg do inibidor da COX2 a um grupo de mulheres que recebia um placebo e a outro grupo que recebia um CO (35 µg de EE e 0,5 mg/0,75 mg/1,0 mg de noretisterona); na primeira parte do estudo, o etoricoxib e o CO eram administrados em simultâneo, e na segunda parte, a administração tinha um intervalo de 12 horas. A administração simultânea resultou no aumento da concentração plasmática máxima e da AUC do EE, com um aumento em cerca de 50% a 60% da exposição do organismo ao estrogénio; os resultados da segunda parte são consistentes com os da primeira parte. A concentração da noretisterona teve um pequeno aumento de 9% na primeira parte do estudo e de

aproximadamente 20% na segunda parte. No segundo estudo, a dose de etoricoxib foi reduzida para metade e administrada em simultâneo à toma do CO. A exposição do EE aumentou apenas em 37% e à noretisterona aumentou em 11% <sup>202</sup>.

O mecanismo proposto para esta interação consiste na interferência por parte do etoricoxib na sulfatação do EE no lúmen do intestino, interferindo com o efeito de primeira passagem e aumentando a exposição ao EE. A inibição da sulfatação do EE aparentemente acontece *in vivo*, pois os autores do estudo registaram, no dia 21 da primeira parte do primeiro estudo, uma diminuição da AUC do sulfato de EE em 40% na presença do etoricoxib (quando comparado com o grupo placebo) <sup>202</sup>. Embora não se esperem alterações ao nível da eficácia contraceptiva, aconselha-se precaução devido ao aumento do risco cardiovascular associado à exposição excessiva aos COs <sup>202</sup>.

## 8. Interações envolvendo transportadores

As interações entre fármacos podem ocorrer, para além de ao nível do metabolismo, ao nível dos transportadores de xenobióticos. Quando os fármacos partilham o mesmo local de ligação nos transportadores, uma interação pode ocorrer; este tipo de interações, com transportadores nos órgãos de eliminação (fígado, rins) e de absorção, leva à alteração da concentração do fármaco na corrente sanguínea <sup>4</sup>.

Um dos transportadores de efluxo mais importante e mais estudado corresponde à Glicoproteína-P (P-gp; ABCB1), também conhecida por MDR1 (proteína “*multidrug-resistance*” devido ao facto de poder estar muito expressa numa célula, levando ao efluxo aumentado de fármacos, o que origina resistência). A P-gp pertence à família de transportadores ABC (“*ATP-binding cassette*”); estes transportadores realizam o transporte ativo de diversos substratos, alterando a sua conformação para realizar o transporte através da membrana. A P-gp pode ser encontrada na membrana apical canalicular dos hepatócitos, na membrana apical das células epiteliais colunares do cólon e na extremidade apical da membrana borda em escova do epitélio do túbulo proximal renal <sup>4</sup>.

A P-gp, que pode ser ativada pelo PXR <sup>70</sup>, intervém também no metabolismo oxidativo dos substratos que, para além de serem transportados por si, são substratos do CYP3A4. A P-gp vai aumentar o efluxo do fármaco, expondo-o à ação do CYP3A4; isto leva à extensiva metabolização do fármaco <sup>4</sup>.

### 8.1. Psicofármacos

Existe na literatura um relato de uma possível interação entre o neuroléptico clorpromazina e um CO; uma mulher participava num estudo farmacocinético sobre a clorpromazina, em que recebia uma dose de 100 mg do neuroléptico, três vezes ao dia, e tomou também, durante uma semana, um CO. A mulher começou a sentir tremores e discinesia (movimentos repetitivos involuntários). Os valores plasmáticos de clorpromazina eram, aproximadamente, 6 vezes maiores que aqueles medidos na primeira semana do estudo <sup>203</sup>. Brown *et al.* (2003) propôs o seguinte: uma vez que a clorpromazina é um dos substratos da P-gp, é possível que este transportador esteja envolvido no aumento da concentração do neuroléptico que é observado na presença de hormonas esteroides. Os autores observaram um aumento do transporte da

clorpromazina mediado pela P-gp na seguinte proporção (em relação ao grupo controlo): 0,8% no grupo que recebeu progesterona, 11,5% no grupo que recebeu apenas EE e 2,0% no grupo que recebeu uma combinação de EE e progesterona. Enquanto o efluxo do fármaco pela P-gp é inibido pela presença de EE, a combinação de EE e progesterona não leva a uma inibição tal que impeça o efluxo de clorpromazina. Provavelmente, o EE e a progesterona interagem com diferentes sítios ativos do transportador, modelando-se um ao outro, o que pode impedir o efeito inibitório do EE no efluxo do neuroléptico. São, então, necessários mais estudos para explicar o aumento da concentração de clorpromazina verificado pela presença de COs<sup>204</sup>.

## 9. Interações envolvendo mais que uma via metabólica

### 9.1. Anti-hipertensores

Existem estudos dos anos 80 e 90 que mostram alterações (estatisticamente significativas, ou não) ao nível dos parâmetros farmacocinéticos dos bloqueadores dos recetores adrenérgicos  $\beta$  provocadas pela administração de COs <sup>205-208</sup>.

Os estudos realizados por Jack *et al.* (1982) e Kendall *et al.* (1984) demonstraram um aumento estatisticamente significativo da AUC do metoprolol, sem alterações no seu tempo de semivida, quando este é administrado concomitantemente com um CO <sup>205,207</sup>. O metoprolol é um fármaco com uma elevada taxa de excreção, isto é, a maior parte do fármaco é eliminada numa só passagem pelo órgão de eliminação; se as enzimas hepáticas forem inibidas, não existe alteração na eliminação e nem no tempo de semivida do metoprolol. O aumento da AUC do bloqueador  $\beta$  está de acordo, para Kendall *et al.* (1982), com o efeito inibitório do CO na oxidação microsomal hepática <sup>206</sup>.

Existe também um aumento da AUC do propranolol na presença de um CO contendo EE, embora os valores não sejam significativos do ponto estatístico <sup>205,207</sup>. Walle *et al.* (1996) realizou um estudo para avaliar o metabolismo de 80 mg de propranolol em 9 mulheres antes e após a administração de EE sozinho ou em combinação num CO com noretisterona. A eliminação total do bloqueador  $\beta$  não foi significativamente alterada pelos contraceptivos, mas as suas vias metabólicas foram claramente afetadas. Aquando da administração de EE, os autores observaram um aumento da glucuronidação do propranolol em 71% e em 84% da oxidação do anel, e observaram também uma diminuição de 24% da oxidação da cadeia lateral; após a administração do CO, a glucuronidação aumentou em 32% e a oxidação do anel em 65%, com redução da oxidação da cadeia lateral em 65% <sup>208</sup>. A administração do CO teve um pequeno efeito inibitório na eliminação do propranolol, quando comparado com a administração do EE, mas foi um resultado sem significado estatístico. Os autores concluíram que o EE estimula a glucuronidação do bloqueador  $\beta$  através da indução das UGTs, enquanto diminui a metabolização do propranolol pela oxidação da cadeia lateral através da inibição das isoenzimas CYP <sup>208</sup>.

O significado terapêutico de qualquer interação entre os CO e os bloqueadores  $\beta$  é trivial devido ao reduzido número de mulheres que faz esta terapêutica em simultâneo, e devido ao facto de os bloqueadores  $\beta$  terem uma elevada margem terapêutica<sup>205–208</sup>.

## 9.2. Produtos naturais e suplementos alimentares

O extrato de *Hypericum Perforatum* (hipericão) é cada vez mais utilizado no tratamento de estados depressivos ligeiros a moderados e é um medicamento de fácil acesso<sup>13,209,210</sup>. Os extratos de hipericão obtidos por via hidroalcoólica têm diversos componentes ativos, entre eles a hiperforina e a hipericina, cujas concentrações variam de extrato para extrato<sup>209–211</sup>. O extrato Ze 117 contém, num extrato de 500 mg, 1 mg de hipericina e menos de 1 mg de hiperforina, ao passo que o extrato Li 160 contém, num extrato de 600 a 900 mg, 18 a 27 mg de hiperforina. A maior parte dos relatos de interações envolvendo o hipericão ocorre com extratos com elevado teor de hiperforina (até 5%)<sup>210,211</sup>.

A administração de extratos de hipericão leva à indução do CYP3A4 no fígado e no intestino; esta indução deve-se à transativação do PXR pela hiperforina, que tem elevada afinidade pelo recetor nuclear e irá induzir o gene *CYP3A4*<sup>70,210,212–214</sup>. Para além da indução da atividade enzimática, o hipericão também eleva a expressão e melhora a função do transportador de efluxo P-gp; a expressão da P-gp aumenta em 4,2 vezes na presença de 600 mg de extrato de hipericão, administrado três vezes ao dia<sup>210,213–217</sup>. Assim, o hipericão vai, muito provavelmente, interagir com fármacos substrato do CYP3A4 e da P-gp, como é o caso de alguns contraceptivos hormonais<sup>210,214–219</sup>.

Existem inúmeros relatos na literatura de interações com contraceptivos hormonais associadas ao consumo de extratos de hipericão<sup>209,210,214,218–229</sup>; os RCM de diversos contraceptivos hormonais aconselham precaução e métodos contraceptivos adicionais às mulheres que tomam extratos de hipericão<sup>55,230–232</sup>.

Foram realizados diversos estudos para tentar explicar os casos de gravidez não planeada e hemorragias durante o ciclo contraceptivo que são observadas em mulheres que recebem contraceptivos hormonais e hipericão ao mesmo tempo<sup>215,219–221,233</sup>. No estudo realizado por Murphy *et al.* (2005), foi administrado um extrato de hipericão (900 mg/dia, com um teor de 3,7% de hiperforina) durante dois ciclos contraceptivos a

um grupo de mulheres que fazia contraceção com um CO contendo 20 µg de EE e 1 mg de noretisterona. O principal efeito farmacocinético do hipericão correspondeu a uma redução da exposição sistémica ao CO de 13% a 15%, devido à redução dos valores da AUC do EE e da noretisterona. Outros dados observados correspondem ao aumento do estado estacionário (25%) e aumento do volume de distribuição do CO, assim como risco elevado de ovulação <sup>220</sup>. No estudo de Hall *et al.* (2005), a mesma dose de extrato de hipericão foi administrada a mulheres que tomavam um contracetivo com uma carga estrogénica maior que no estudo anterior (35 µg de EE). Estes autores observaram um aumento de 16% na eliminação da noretisterona, sugerindo um aumento do efeito de primeira passagem do progestagénio na presença de hipericão; também observaram uma redução significativa no tempo de semivida do EE <sup>220</sup>. Pfrunder *et al.* (2003) estudou os efeitos de duas doses do extrato de hipericão Li 160 (600 mg/dia ou 900 mg/dia) na farmacocinética de um CO contendo EE e desogestrel (20 µg/0,15 mg). Neste estudo não se observaram diferenças na AUC e na concentração plasmática máxima do estrogénio na presença do composto natural. Relativamente ao progestagénio, observaram uma redução na AUC do metabolito ativo do desogestrel, etonogestrel, em 44% no grupo que recebeu a dose de 600 mg/dia de extrato de hipericão, e em 42% no grupo que recebeu a dose de 900 mg/dia; adicionalmente, a concentração plasmática máxima de etonogestrel também diminuiu em 17,8% e 22,8%, nos grupos com a dose de 600 mg/dia e 900 mg/dia, respetivamente <sup>219</sup>.

Estes resultados indicam que o extrato de hipericão induz o metabolismo e excreção dos contracetivos esteroides, devido à sua capacidade de aumentar a expressão do CYP3A4 no fígado e no intestino e da P-gp no intestino <sup>209,210,219,220</sup>.

Will-Shahab *et al.* (2009) levantou a hipótese de que o conteúdo em hiperforina nos extratos de hipericão, assim como o método de extração, leva à ocorrência de interações com os contracetivos. Para comprovar esta hipótese, realizou um estudo em que utilizou o extrato de hipericão Ze 117, um extrato com baixo teor em hiperforina, e avaliou os efeitos de 500 mg diários na farmacocinética do EE e do etonogestrel <sup>211</sup>. O estudo demonstrou que o extrato Ze 117 não provoca os efeitos adversos normalmente associados à co-prescrição de hipericão e CO e os autores atribuíram isto ao facto de o conteúdo em hiperforina ser baixo o suficiente para não provocar indução do CYP3A4, nem da P-gp <sup>211</sup>.

Assim, pode-se concluir que a interação do hipericão com os contraceptivos hormonais deve-se ao elevado teor em hiperforina, um constituinte ativo do extrato de hipericão, que leva à indução do metabolismo e excreção das hormonas esteroides. Aconselha-se também o uso de métodos contraceptivos adicionais na co-prescrição, ou cessação do consumo de extratos de hipericão<sup>209,214,215,219,220,229</sup>.

### 9.3. Antidiabéticos

Apesar de a troglitazona não ter sido introduzida em Portugal e de, nos EUA, terem surgido tantas reações adversas hepáticas fatais que levaram à restrição da sua utilização<sup>234</sup>, existem estudos que demonstram a interação deste antidiabético com contraceptivos hormonais.

Num estudo com 15 mulheres, em que receberam um CO contendo 35 µg de EE e 1 mg de noretisterona durante três ciclos, e 600 mg/dia de troglitazona no último ciclo, observou-se a diminuição da AUC do EE e do progestagénio em 29% e 30%, respetivamente. Adicionalmente, os níveis plasmáticos da SHBG aumentaram duas vezes depois da administração concomitante dos dois grupos de fármacos; no entanto, mesmo com o aumento dos níveis de SHBG e com o aumento da fração ligada de progestagénio, a AUC plasmática da noretisterona total (fração ligada e não ligada a SHBG) diminuiu com a administração de troglitazona<sup>235</sup>.

Num outro estudo, dois grupos de mulheres que tomavam um CO contendo 30 µg de EE e 150 µg de LNG, receberam 600 mg de troglitazona; um grupo tomava o antidiabético ao mesmo tempo que o CO, e o outro grupo tinha um intervalo de 12 horas entre as tomas. As AUC do EE e do LNG diminuíram, respetivamente, 33% e 16% no grupo com as tomas concomitantes, e 33% e 18% no grupo com o intervalo de 12 horas entre administrações. Além disso, verificou-se uma diminuição do tempo de semivida terminal do LNG em 60% e 52%, respetivamente nos dois grupos<sup>235</sup>.

Existe uma falha contraceptiva na administração concomitante do antidiabético troglitazona e de contraceptivos hormonais contendo EE e noretisterona ou LNG. O mecanismo desta interação é incerto, mas Loi *et al.* (1999) coloca a hipótese de um envolvimento do citocromo P450; a troglitazona pode diminuir as concentrações de EE e do progestagénio por indução do CYP3A4 e/ou por estimular as vias de conjugação do estrogénio<sup>30,235</sup>.

#### **9.4. Antirretrovirais**

Nas mulheres portadoras do vírus HIV é importante ter em consideração, no momento de escolha do método contraceptivo hormonal, as possíveis interações com os fármacos antirretrovirais. O tratamento do HIV contém uma combinação de três ou quatro fármacos de cada uma das classes dos antirretrovirais; isto vai aumentar substancialmente o risco de interações medicamentosas<sup>5,236,237</sup>. Entre as diferentes classes de fármacos antirretrovirais, aquelas mais suscetíveis de interagir com os contraceptivos hormonais são os inibidores de protease (IP), os inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNT) e os inibidores da integrase<sup>237-241</sup>. As hormonas utilizadas nos contraceptivos hormonais, especialmente o EE, são principalmente metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450, que também metabolizam os fármacos antirretrovirais<sup>238,240-242</sup>. Outros mecanismos de interação possíveis incluem interferência com processos de metabolismo de fase II e efeitos dos antirretrovirais no transporte de fármacos mediado pela P-gp<sup>5,236</sup>.

Uma das limitações dos estudos clínicos que avaliam a interação dos fármacos antirretrovirais com os contraceptivos hormonais assenta no facto de esses estudos apenas abordarem um fármaco, de uma classe de antirretrovirais; beneficiar-se-ia muito mais se existissem estudos que estudassem o efeito da terapia antirretroviral como ela é aplicada na realidade<sup>236</sup>.

##### 9.4.1. Inibidores de protease

Os inibidores de protease (IP) incluem os fármacos atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir e ritonavir, que pode ser administrado sozinho ou em combinação com um outro IP com o propósito de funcionar como potenciador de ação do IP<sup>6</sup>.

O atazanavir tem efeitos diferentes no metabolismo dos COs. Quando o IP é administrado sozinho a mulheres que tomam um CO contendo EE e noretisterona, observa-se um aumento da concentração do estrogénio e do progestagénio, com aumento da AUC de 48% e 110%, respetivamente; no entanto, quando é administrada a combinação atazanavir/ritonavir, os níveis plasmáticos de EE diminuem, ao passo que os níveis plasmáticos do progestagénio norgestimato aumentam<sup>236-241</sup>.

O fosamprenavir, darunavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir e ritonavir estão associados à diminuição dos parâmetros farmacocinéticos dos COs <sup>236-242</sup>. Um estudo com 19 voluntárias que faziam contraceção com EE (35 µg) e noretisterona obteve, como resultados, a redução da AUC do EE em 44% e da noretisterona em 14% quando as mulheres recebiam darunavir/ritonavir, 600/100 mg duas vezes por dia <sup>237,241,243,244</sup>.

Gang *et al.* (2012) realizou um estudo em que avaliou o efeito de 750 mg do IP telaprevir, administrado a cada 8 horas, na farmacocinética de um CO contendo 0,5 mg de noretisterona e 35 µg de EE, e registou uma diminuição da exposição ao EE em 26%, com redução da AUC em 28% (o progestagénio não foi afetado) <sup>245</sup>.

A associação lopinavir/ritonavir, em combinação com um adesivo transdérmico contraceptivo, diminuiu a concentração de EE (a AUC pode diminuir até 45%) e aumentou a AUC da norelgestromina em 83%; a eficácia contraceptiva é, aparentemente, mantida <sup>238,240,241</sup>. Esta mesma associação diminuiu a AUC e concentração plasmática de um CO contendo EE e noretisterona (35 µg/1 mg) em 42% e 41% (para o estrogénio), e 17% e 16% (para o progestagénio), respetivamente <sup>236,238,241</sup>.

O nelfinavir reduz os níveis plasmáticos do EE e da noretisterona <sup>84,241</sup>. Num estudo, 12 mulheres receberam 750 mg do IP a cada 8 horas, e um CO (35 µg/0,4 mg de EE/noretisterona) durante quinze dias; a AUC do EE diminuiu em 47% e a sua concentração máxima diminuiu em 29%, enquanto a AUC do progestagénio diminuiu em 18%, sem alteração da concentração plasmática máxima <sup>236-238</sup>.

A combinação tipranavir/ritonavir (500 mg/100 mg, duas vezes por dia) resulta na diminuição da AUC do EE (48%), sem afetar a farmacocinética do progestagénio noretisterona <sup>236,237,241</sup>.

O ritonavir, administrado em doses de 500 mg, duas vezes por dia, é capaz de reduzir a concentração máxima e a AUC do EE em 32% e 31% a 41%, respetivamente <sup>84,238,241,242,246</sup>.

### 9.4.2. Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa

O efavirenz é um INNTR que afeta sobretudo a farmacocinética dos progestagénios <sup>238,240,241</sup>, embora também possa afetar a AUC do EE <sup>241</sup>. A um grupo de 13 mulheres foi administrado efavirenz, 400 mg/dia, e, no décimo dia, foi-lhes dada uma única dose de

50 µg de EE (uma dose diferente daquela que é habitualmente administrada, 30 a 35 µg, para compensar possíveis interferências ao longo do estudo); a AUC do EE aumentou em 37% na presença do INNTR<sup>236,241</sup>. Num outro estudo envolvendo o EE (35 µg), desta vez em combinação com norgestimato, observou-se uma redução significativa dos níveis plasmáticos e da AUC (46% e 64%, respetivamente) da norelgestromina, o metabolito ativo do norgestimato; no entanto, não se registaram níveis de progesterona que indicassem a ocorrência de ovulação, sugerindo que o CO manteve a sua eficácia contraceptiva<sup>238,241</sup>.

Carten *et al.* (2012) propôs-se a estudar o efeito do efavirenz na AUC de um contraceptivo de emergência composto por 1,5 mg de LNG. Um grupo de mulheres fez o tratamento durante catorze dias com 600 mg/dia de efavirenz e recebeu uma dose de 1,5 mg de LNG no primeiro e no décimo quarto dia. A AUC e concentração plasmática do progestagénio diminuíram em 56% e 41%, respetivamente, podendo estar associadas a alterações de eficácia do contraceptivo de emergência<sup>247</sup>. Estes resultados são consistentes com os de um outro estudo que obteve uma diminuição de 83% na AUC do LNG no uso concomitante com efavirenz<sup>240</sup>.

Existem também relatos de falha contraceptiva do implante de etonogestrel Implanon<sup>®</sup> que pode estar associada à interferência do efavirenz<sup>240,248-250</sup>. O Implanon<sup>®</sup> (secção 3.1.4.2) contém 68 mg de etonogestrel e mantém a sua eficácia terapêutica durante três anos, sensivelmente. Pensa-se que, nas mulheres que fazem terapêutica com efavirenz, o tempo de ação contraceptiva do implante diminui devido à redução da concentração do progestagénio, podendo originar uma gravidez não planeada<sup>250</sup>.

Com o propósito de estudar o efeito do INNTR nevirapina nos parâmetros farmacocinéticos de um CO contendo EE e noretisterona, Mildvan *et al.* (2002) realizou um estudo em que administrou uma dose do CO a um grupo de mulheres que tinha recebido 200 mg de nevirapina durante um mês (200 mg/dia durante os primeiros quinze dias e 200 mg duas vezes por dia nos últimos quinze dias). A terapêutica antirretroviral provocou um aumento da eliminação do CO, com redução da AUC do estrogénio em 29% e do progestagénio em 18%. Os autores sugerem apenas um ajuste na dose do componente estrogénico do contraceptivo<sup>251</sup>.

#### 9.4.3. Inibidores de integrase

Um estudo com o inibidor de integrase elvitegravir e um CO contendo EE (25 µg) e norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg) revelou uma diminuição da concentração plasmática máxima e da AUC do estrogénio em 6% e 25%, respetivamente. Os autores sugerem um aumento da dose do estrogénio para se manter a eficácia contracetiva<sup>252</sup>.

#### 9.4.4. Mecanismos de interação dos antirretrovirais

Os fármacos antirretrovirais são propensos a desenvolver interações medicamentosas devido à sua relação com o citocromo P450. Todos os IP e INNTR são metabolizados pelo CYP3A4; adicionalmente, os IP são fortes inibidores desta isoenzima, enquanto os INNTR são indutores enzimáticos<sup>5,241,244,253</sup>.

Os IP podem interferir com o metabolismo de fase I através da inibição da atividade das isoenzimas CYP e podem também interferir com o metabolismo de fase II através da interferência nos processos de glucuronidação ou sulfatação<sup>236</sup>. O IP ritonavir é o inibidor mais potente do CYP3A4, podendo inibir também o CYP2D6, e induz o CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19; para além disto, é capaz de induzir a atividade das UGT, explicando assim o seu efeito no metabolismo do EE<sup>5,241,242</sup>. Seria de esperar, pelo facto de o ritonavir e os outros IP serem inibidores do CYP3A4, que a concentração plasmática do EE aumentasse na presença do IP em vez de diminuir, como acontece na realidade. No entanto, como o ritonavir é um indutor da UGT, a taxa de eliminação do estrogénio aumenta, levando à diminuição da sua concentração; adicionalmente, existem estudos que demonstram um efeito indutor do ritonavir na atividade das isoenzimas CYP3A, aquando de uma administração crónica<sup>246</sup>. O mecanismo de interação entre os IP e os contraceptivos hormonais ainda não está completamente compreendido, o que incentiva as investigações nesta área.

Os INNTR são extensamente metabolizados pelo CYP3A4 e podem inibir ou induzir a atividade desta isoenzima; esta classe de antirretrovirais pode também induzir ou inibir a expressão da P-gp<sup>5,236,241</sup>. A nevirapina e o efavirenz são, em regra, indutores do CYP3A4 e do CYP2B6<sup>5,241,251</sup>. Uma possível explicação para a falha do implante contraceptivo assenta no facto do etonogestrel ser metabolizado pelo CYP3A4 e a presença do INNTR efavirenz, com capacidade de induzir a atividade desta isoenzima, leva à diminuição das concentrações do progestagénio devido ao aumento do seu

metabolismo; isto origina níveis subterapêuticos do etonogestrel, diminuindo a sua atividade contraceptiva<sup>241,249,250</sup>.

A diminuição da concentração plasmática máxima e da AUC do contraceptivo de emergência LNG na presença de efavirenz também está associada à indução do metabolismo do LNG pelo CYP3A4 e pela UGT por ação do INNTR<sup>247</sup>.

A indução do citocromo P450 pela nevirapina explica a diminuição das concentrações do EE e da noretisterona aquando da administração simultânea do INNTR e do CO; a nevirapina aumenta a eliminação do estrogénio e do progestagénio<sup>241,251</sup>.

Visto que a maior parte dos contraceptivos hormonais pode não ser eficaz na presença de antirretrovirais, foram realizados mais alguns estudos para encontrar o contraceptivo hormonal que não perca a sua eficácia contraceptiva na presença da terapêutica contra o HIV. Concluiu-se que os níveis plasmáticos (e outros parâmetros farmacocinéticos) do contraceptivo injetável DMPA não sofrem alterações na presença dos IP e dos INNTR<sup>236,238,240,241,254,255</sup>. Como o DMPA não é afetado por fármacos indutores de enzimas hepáticas, pode ser usado com segurança em mulheres que façam terapêutica antirretroviral<sup>238,239,255</sup>.

### 9.5. Antidislipídemicos

Está descrita uma interação entre a estatina atorvastatina e um CO; no RCM do medicamento Lipitor<sup>®</sup> (atorvastatina) está descrito que a administração deste medicamento com um CO resulta no aumento da concentração plasmática da noretisterona (28%) e do EE (19%)<sup>256</sup>. Foi sugerido<sup>257</sup> que esta interação resulta da inibição pela atorvastatina do metabolismo do CO pelo CYP3A4. No entanto, existem estudos que demonstram, *in vitro*, a capacidade de indução enzimática do CYP3A4 pela estatina, mais concretamente, através da transativação transcripcional pelo PXR<sup>258,259</sup>.

Para confirmar mesmo a existência de uma interação entre a atorvastatina e contraceptivos hormonais, e qual o mecanismo, é necessário realizar mais estudos.

## 10. Outras interações descritas

### 10.1. Antifúngicos

A vaginite é uma infecção tratada sistêmica e topicamente com supositórios e cremes contendo formulações antimicóticas. Com o objetivo de determinar se esta terapêutica afeta a eficácia contraceptiva de um anel vaginal foi realizado um estudo em que formulações antimicóticas contendo nitrato de miconazol foram administradas a mulheres que faziam contraceção com um anel vaginal contendo etonogestrel e EE. Após uma única administração da formulação antimicótica, os autores observaram, após 312 horas, um aumento da exposição sistêmica ao EE em 16% e ao etonogestrel em 17%. Após múltiplas administrações da formulação antimicótica sob a forma de creme e supositório, os níveis plasmáticos de EE e etonogestrel aumentaram, com um aumento mais pronunciado com a administração dos supositórios. Adicionalmente, os autores examinaram os anéis vaginais *ex vivo* para avaliar o conteúdo esteroide após aplicação das formulações antimicóticas; observaram, então, que o conteúdo esteroide era menor nos anéis vaginais das mulheres que receberam os antifúngicos do que nos anéis vaginais das mulheres que não fizeram o tratamento. Isto deve-se à natureza lipofílica do nitrato de miconazol que facilita a libertação das hormonas lipofílicas do contraceptivo. Não se espera que o aumento da exposição sistêmica às hormonas contraceptivas afete a eficácia contraceptiva ou a tolerabilidade ao anel vaginal <sup>260</sup>.

### 10.2. Antidiabéticos

Ao analisar os Resumos de Características do Medicamento de diversas preparações de insulina disponíveis no mercado europeu, é possível constatar que em todos está uma precaução relativamente à utilização concomitante com agentes com atividade hiperglicémica, como os contraceptivos orais <sup>261-268</sup>. Os COs aumentam a necessidade de insulina, pois diminuem a capacidade que as insulinas têm de diminuir os níveis de glucose no sangue – dá-se o aumento da resistência à insulina. O aumento da resistência à insulina corresponde a um estado metabólico caracterizado pela sensibilidade reduzida dos tecidos-alvo (fígado, músculo esquelético e tecido adiposo) aos efeitos fisiológicos da insulina <sup>269</sup>.

Foi realizado um estudo <sup>269</sup> em ratos ovariectomizados com diabetes induzida pela estreptozotocina, com o objetivo de demonstrar o papel do 17 $\beta$ -estradiol (E2) e da

progesterona na sensibilidade à insulina, focando nos efeitos no músculo esquelético, nos recetores de insulina e no transportador de glucose GLUT4. Um dos fundamentos dos autores assentava no facto de se verificar um aumento da resistência à insulina aquando das variações das concentrações de estradiol e progesterona durante a gravidez e durante a menopausa. Colocaram então a hipótese de que o aumento da resistência à insulina por aumento artificial dos níveis de estrogénio e progestagénio poderia estar relacionado com variações na concentração de recetores de insulina e/ou do GLUT4. Concluíram que na ausência de esteroides sexuais femininos, existe uma redução progressiva na sensibilidade à insulina, pois a translocação de GLUT4 das vesículas de armazenamento intracelulares para a membrana plasmática está comprometida. Verificaram ainda que, quando os níveis plasmáticos de E2 e progesterona estão elevados e semelhantes àqueles observados nos estadios finais da gravidez nos ratos, acontecem duas coisas: o E2, em concentrações próximas de 60 pg/mL, melhora a sensibilidade à insulina, ao passo que a progesterona, em concentrações próximas de 120 pg/mL, reduz a sensibilidade dos tecidos à insulina <sup>269</sup>. O aumento da resistência à insulina está atribuído à progesterona <sup>67,269,270</sup>.

A resistência à insulina também aparenta ser agravada em mulheres obesas (com um IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>). Num estudo em que um grupo de mulheres recebeu, num período de seis meses, um contraceptivo contendo EE (35 µg) e norgestimato (0,18/0,215/0,25 mg), a resistência à insulina aumentou mais nas mulheres obesas do que nas mulheres com um IMC inferior a 25 kg/m<sup>2</sup> <sup>271</sup>. Berenson *et al.* (2011) realizou um estudo com o objetivo de estimar o efeito de dois contraceptivos hormonais (DMPA e um CO contendo 20 µg de EE e 0,15 mg de desogestrel) nos níveis de glucose plasmática e insulina. Verificaram que o DMPA provocou um ligeiro aumento dos níveis de glucose e insulina; a magnitude do aumento em maior em mulheres obesas. O mecanismo pelo qual o DMPA provoca este aumento é incerto, embora os autores tenham proposto algumas hipóteses: compensação pelo aumento da resistência à insulina (em utilizadores de medroxiprogesterona observou-se um aumento de ácidos gordos livres após um teste de glucose, condição associada à resistência à insulina), estimulação direta das células pancreáticas β, aumento do peso associado ao DPMA, ou atividade da progesterona semelhante a glucocorticoides <sup>272</sup>. Não se observaram alterações nos níveis de glucose ou insulina nas utilizadoras do CO; o progestagénio desogestrel (assim como os outros progestagénios de terceira geração – gestodeno e

norgestimato) foi desenhado para ser antiandrogénico e minimizar efeitos no metabolismo dos hidratos de carbono. É mais provável que existam efeitos secundários no metabolismo dos hidratos de carbono com progestagénios de primeira (noretisterona) e de segunda geração (LNG) <sup>272</sup>.

## 11. Conclusão

A polimedicação das mulheres aumenta a probabilidade de ocorrência de interações entre os contraceptivos hormonais e outras classes farmacológicas, visto a grande adesão da população feminina em idade fértil a este tipo de método contracepcional <sup>3</sup>.

As interações medicamentosas entre fármacos administrados em simultâneo podem ter impactos clínicos importantes. É importante investigar os eventuais mecanismos pelos quais dois fármacos podem interagir para tentar prever qual o resultado clínico da administração concomitante. Existem diversos mecanismos pelos quais dois (ou mais) fármacos podem interagir; neste trabalho foram focados os mecanismos farmacocinéticos, em que os contraceptivos hormonais são principalmente afetados (e influenciam também) pelo metabolismo. As enzimas de fase I, nomeadamente os CYP, estão muito envolvidos na ocorrência de interações farmacocinéticas, pois têm muitos substratos e são os principais metabolizadores de xenobióticos. Os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos também podem ser influenciados ao nível da absorção, do metabolismo de fase II e dos transportadores.

Enquanto em alguns casos não existe um impacto clínico significativo resultante da interação dos contraceptivos hormonais com outras classes farmacológicas, como é o caso dos bloqueadores  $\beta$  e do etoricoxib, noutras casos o efeito clínico é comprometido; o hipericão e a rifampicina influenciam a eficácia contraceptiva dos contraceptivos hormonais, ao passo que estes diminuem a eficácia terapêutica da lamotrigina (resultando em convulsões) ou potenciam a ocorrência de efeitos adversos (como é o caso da clopromazina).

É necessário ter em atenção também que, embora não existam (ainda) estudos clínicos, outros indutores e inibidores do CYP3A4 (como o irinotecano e a amiodarona) <sup>4,176</sup> e substratos das enzimas de fase II e dos transportadores <sup>128</sup> podem interagir com os contraceptivos hormonais substratos das mesmas enzimas e dos mesmos transportadores que estes fármacos. O mesmo é válido para os fármacos modificadores da motilidade gastrointestinal, como os modificadores da motilidade gástrica (por exemplo, metoclopramida) e modificadores da motilidade intestinal (como os laxantes), que, devido ao seu mecanismo de ação terapêutica, influenciam a absorção de outros fármacos administrados simultaneamente *per os*. A toma de COs deve ser espaçada pelo menos 4 horas antes da ingestão deste tipo de fármacos <sup>13</sup>.

Torna-se necessário a adoção de mecanismos e protocolos de prescrição e aconselhamento médico que minimizem a co-prescrição de fármacos que possam interagir com os contraceptivos hormonais. Adicionalmente, é preciso uma consciencialização dos profissionais das farmácias para a leviandade de dispensa de contraceptivos hormonais sem prescrição médica.

Os sistemas informáticos que atualmente existem nas farmácias portuguesas auxiliam o farmacêutico em diversos aspetos; um deles é o atendimento. O *software* SIFARMA 2000, da Associação Nacional de Farmácias, tem uma base de dados atualizada com informação sobre os aspetos mais importantes de cada medicamento, permitindo uma consulta rápida de informação como, por exemplo, a existência de interações entre fármacos. Quando existe um risco de interação grave, o sistema alerta o farmacêutico, explicando o efeito dessa interação<sup>273</sup>.

Após a deteção da interação, o farmacêutico deve encaminhar a mulher para o médico para este proceder à avaliação dos benefícios e dos riscos da toma em simultâneo daquelas duas classes farmacológicas. O médico pode então optar por substituir um dos fármacos ou, em certos casos, adiar por umas horas a toma de um dos fármacos<sup>274</sup>. Pela análise empreendida neste trabalho, deve-se optar pela escolha de fármacos não indutores ou inibidores das enzimas hepáticas, ou pode-se trocar o contraceptivo hormonal; a melhor escolha será o DMPA, pois não é afetado pelas enzimas hepáticas e tem-lhe sido atribuído um bom perfil de segurança quando administrado concomitantemente a outros fármacos<sup>122,238,255</sup>.

Um bom conhecimento das interações medicamentosas leva à sua deteção, avaliação e impedimento; o maior contacto entre os profissionais de saúde e as mulheres em idade fértil é um também um fator a ter em conta para evitar e resolver este tipo de situações.

## 12. Bibliografia

1. Mathew, V. & Bantwal, G. Male contraception. *Indian journal of endocrinology and metabolism* **16**, 910–7 (2012).
2. Sitruk-Ware, R., Nath, A. & Mishell, D. R. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* **87**, 319–30 (2013).
3. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa da Contraceção & Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Consenso sobre a Contraceção 2011. (2011). at <[http://www.spdc.pt/files/publicacoes/11\\_11363\\_2.pdf](http://www.spdc.pt/files/publicacoes/11_11363_2.pdf)>
4. Leucuta, S. E. & Vlase, L. Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Current clinical pharmacology* **1**, 5–20 (2006).
5. Walubo, A. The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* **3**, 583–598 (2007).
6. Brunton, L. L., Parker, K. L. & Lazo, J. S. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pharmacology & Therapeutics* **95**, (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008).
7. Klaassen, C. D. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008).
8. Weschules, D. J., Bain, K. T. & Richeimer, S. Actual and Potential Drug Interactions Associated with Methadone. *Pain Medicine* **9**, 315–344 (2008).
9. Marieb, E. N. & Hoehn, K. *Human Anatomy & Physiology*. (Pearson Education, Inc, 2013).
10. Vivitá Clínica de Reprodução Humana. Sistema reprodutor - Causas de infertilidade. (2012). at <<http://www.vivita.com.br/infertilidade/sistema-reprodutor>>
11. DiPiro, J. T. *et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008).
12. Oesterheld, J. R., Cozza, K. & Sandson, N. B. Oral contraceptives. *Psychosomatics* **49**, 168–75 (2008).
13. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. *Prontuário Terapêutico - 10*. (2011).
14. Whalen, K. L. & Rose, R. Estradiol valerate/dienogest: a novel oral contraceptive. *The Annals of pharmacotherapy* **45**, 1256–61 (2011).
15. Burkman, R. T. Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *American journal of obstetrics and gynecology* **197**, 134.e1–6 (2007).

16. Sitruk-ware, R. *et al.* Nestorone® : clinical applications for contraception and HRT. *Steroids* **68**, 907–913 (2003).
17. Kerns, J. & Darney, P. Vaginal ring contraception. *Contraception* **83**, 107–15 (2011).
18. Bednarek, P. H. & Jensen, J. T. Safety, efficacy and patient acceptability of the contraceptive and non-contraceptive uses of the LNG-IUS. *International journal of women's health* **1**, 45–58 (2010).
19. Village, E. G. Emergency contraception. *Pediatrics* **130**, 1174–82 (2012).
20. Seeley, R., Stephens, T. & Tate, P. *Anatomy and Physiology*. (The MacGraw-Hill Companies, 2004).
21. Nieschlag, E. Male Hormonal Contraception. *Handbook of Experimental Pharmacology* **198**, 197–223 (2010).
22. Nieschlag, E. Hormonal male contraception: end of a dream or start of a new era? *Endocrine* **43**, 535–8 (2013).
23. Wang, C. & Swerdloff, R. S. Male hormonal contraception. *American journal of obstetrics and gynecology* **190**, S60–8 (2004).
24. Roth, M. & Amory, J. Pharmacologic Development of Male Hormonal Contraceptive Agents. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **89**, 133–136 (2011).
25. Grimes, D. A. *et al.* Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012).
26. Nieschlag, E., Kumar, N. & Sitruk-Ware, R. 7 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone (MENTR): the population council's contribution to research on male contraception and treatment of hypogonadism. *Contraception* **87**, 288–95 (2013).
27. Ilani, N. *et al.* A new combination of testosterone and nesterone transdermal gels for male hormonal contraception. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **97**, 3476–86 (2012).
28. Guengerich, F. P. Metabolism of 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol in humans. *Life Sciences* **47**, 1981–1988 (1990).
29. Kuhl, H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* **8 Suppl 1**, 3–63 (2005).
30. Zhang, H. *et al.* Pharmacokinetic drug interactions involving 17 $\alpha$ -ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clinical pharmacokinetics* **46**, 133–57 (2007).

31. Schmider, J. *et al.* Biotransformation of mestranol to ethinyl estradiol in vitro: the role of cytochrome P-450 2C9 and metabolic inhibitors. *The Journal of Clinical Pharmacology* **37**, 193–200 (1997).
32. Zhou, S. *et al.* Therapeutic drugs that behave as mechanism-based inhibitors of cytochrome P450 3A4. *Current drug metabolism* **5**, 415–42 (2004).
33. Han, Y.-H. *et al.* Transporter studies with the 3-O-sulfate conjugate of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol: assessment of human kidney drug transporters. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* **38**, 1064–71 (2010).
34. Zamek-Gliszczyński, M. J., Day, J. S., Hillgren, K. M. & Phillips, D. L. Efflux Transport Is an Important Determinant of Ethinylestradiol Glucuronide and Ethinylestradiol Sulfate Pharmacokinetics ABSTRACT : *Drug Metabolism and Disposition* **39**, 1794–1800 (2011).
35. Zeun, S. *et al.* Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception* **14**, 221–32 (2009).
36. Borgelt, L. M. & Martell, C. W. Estradiol valerate/dienogest: a novel combined oral contraceptive. *Clinical therapeutics* **34**, 37–55 (2012).
37. Stanczyk, F. Z., Archer, D. F. & Bhavnani, B. R. Ethinyl estradiol and 17 $\beta$ -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* **87**, 706–27 (2013).
38. Sitruk-Ware, R. New progestagens for contraceptive use. *Human reproduction update* **12**, 169–78 (2006).
39. Sitruk-Ware, R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* **47**, 277–83 (2004).
40. Benagiano, G., Primiero, F. & Farris, M. Clinical profile of contraceptive progestins. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* **9**, 182–193 (2004).
41. Rowlands, S. Newer progestogens. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* **29**, 13–6 (2003).
42. Keam, S. J. & Wagstaff, A. J. Ethinylestradiol/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive. *Treatments in endocrinology* **2**, 49–70 (2003).
43. Sitruk-Ware, R. New Progestogens: A Review of Their Effects in Perimenopausal and. *Drugs Aging* **21**, 865–883 (2004).
44. Pérez-Campos, E. F. Ethinylestradiol/dienogest in oral contraception. *Drugs* **70**, 681–9 (2010).

45. Shin, D. *et al.* Pharmacokinetic study of single and multiple oral administrations of 2 mg dienogest in healthy Korean women. *Contraception* **87**, 750–5 (2013).
46. Barr Pharmaceuticals Inc. PlanB - Summary of Product Characteristics. (2006). at <<http://ec.princeton.edu/pills/PlanBLabeling.pdf>>
47. Kuhnz, W. & Gieschen, H. Predicting the oral bioavailability of 19-nortestosterone progestins in vivo from their metabolic stability in human liver microsomal preparations in vitro. *Drug Metabolism and Disposition* **26**, 1120–1127 (1998).
48. Lammers, P., Blumenthal, P. D. & Huggins, G. R. Developments in Contraception : A Comprehensive Review of Desogen . *Elsevier Science Inc* **7824**, (1998).
49. Timmer, C. J. & Mulders, T. M. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clinical pharmacokinetics* **39**, 233–42 (2000).
50. Verhoeven, C. H. J., Krebbers, S. F. M., Wagenaars, G. N. & Vos, R. M. E. In vitro and in vivo metabolism of desogestrel in several species. *Drug Metabolism and Disposition* **26**, 20–26 (1998).
51. Verhoeven, C. H. *et al.* Excretion and metabolism of desogestrel in healthy postmenopausal women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* **78**, 471–80 (2001).
52. Lemus, a E. *et al.* In vitro metabolism of gestodene in target organs: formation of A-ring reduced derivatives with oestrogenic activity. *European journal of pharmacology* **417**, 249–56 (2001).
53. PharmGKB. Gestodene. at <<http://www.pharmgkb.org/drug/PA165958397?previousQuery=gestodene#tabview=tab0&subtab=31>>
54. Stanczyk, F. Z. Pharmacokinetics of the new progestagens and influence of gestodene and desogestrel on ethinylestradiol metabolism. *Contraception* **55**, 273–282 (1997).
55. Janssen Pharmaceutica NV. Evra - Summary of product Characteristics. 1–41 at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000410/WC500031512.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000410/WC500031512.pdf)>
56. Laboratórios Pfizer Lda. Provera - Resumo das Características do Medicamento. (2007). at <[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7217&tipo\\_documento=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7217&tipo_documento=rcm)>
57. Bayer. Androcur - Summary of Product Characteristics. at <<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1808/SPC/Androcur/>>

58. Gerrits, M. G. F., Schnabel, P. G., Post, T. M. & Peeters, P. a M. Pharmacokinetic profile of nomegestrol acetate and 17 $\beta$ -estradiol after multiple and single dosing in healthy women. *Contraception* **87**, 193–200 (2013).
59. Ruan, X., Seeger, H. & Mueck, A. O. The pharmacology of nomegestrol acetate. *Maturitas* **71**, 345–53 (2012).
60. Prasad, P. V., Bashir, M., Sitruk-Ware, R. & Kumar, N. Single-dose pharmacokinetics of Nestorone, a potential female-contraceptive. *Steroids* **75**, 252–64 (2010).
61. Blode, H., Kowal, K., Roth, K. & Reif, S. Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception* **17**, 284–97 (2012).
62. Fenton, C., Wellington, K., Moen, M. D. & Robinson, D. M. Drospirenone / Ethinylestradiol 3mg /. *Drugs* **67**, 1749–1766 (2007).
63. Krattenmacher, R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* **62**, 29–38 (2000).
64. Reif, S., Snelder, N. & Blode, H. Characterisation of the pharmacokinetics of ethinylestradiol and drospirenone in extended-cycle regimens: population pharmacokinetic analysis from a randomised Phase III study. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* **39**, e1 (2013).
65. Curran, M. P. & Wagstaff, A. J. Ethinylestradiol/chlormadinone acetate. *Drugs* **64**, 751–60; discussion 761–2 (2004).
66. Cvetkovic, R. S. & Plosker, G. L. Exenatide - A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (as an Adjunct to Metformin and/or a Sulfonylurea). *Drugs* **67**, 935–955 (2007).
67. Levine, J. P. Type 2 diabetes among women: clinical considerations for pharmacological management to achieve glycemic control and reduce cardiovascular risk. *Journal of women's health (2002)* **17**, 249–60 (2008).
68. Kothare, P. a *et al.* Effect of exenatide on the pharmacokinetics of a combination oral contraceptive in healthy women: an open-label, randomised, crossover trial. *BMC clinical pharmacology* **12**, 8 (2012).
69. Brown, K. S. *et al.* Effect of the bile acid sequestrant colesevelam on the pharmacokinetics of pioglitazone, repaglinide, estrogen estradiol, norethindrone, levothyroxine, and glyburide. *Journal of clinical pharmacology* **50**, 554–65 (2010).

70. Watkins, R. E. *et al.* A Crystal Structure of Human PXR in Complex with the St. John's Wort Compound Hyperforin. *Biochemistry* **42**, 1430–1438 (2003).
71. Bolt, H. M. Interactions between clinically used drugs and oral contraceptives. *Environmental health perspectives* **102 Suppl** , 35–8 (1994).
72. Weaver, K. & Glasier, a. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. A literature review. *Contraception* **59**, 71–8 (1999).
73. Back, D. J., Grimmer, S. F. M., Orme, M. L. E., Proudlove, C. & Mann, R. D. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *British journal of clinical pharmacology* **25**, 527–532 (1988).
74. Archer, J. S. M. & Archer, D. F. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked. *Journal of the American Academy of Dermatology* **46**, 917–923 (2002).
75. DeRossi, S. S. & Hersh, E. V. Antibiotics and oral contraceptives. *Dental clinics of North America* **46**, 653–64 (2002).
76. Taylor, J. & Pemberton, M. N. Antibiotics and oral contraceptives: new considerations for dental practice. *British dental journal* **212**, 481–3 (2012).
77. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance (April 2005). Drug interactions with hormonal contraception. *The journal of family planning and reproductive health care* **31**, 139–51 (2005).
78. Blockman, M. Combined oral contraception and broad-spectrum antibiotic use. *CME* **27**, 2009 (2009).
79. Zhanel, G. G., Siemens, S., Slayter, K. & Mandell, L. Antibiotic and oral contraceptive drug interactions: Is there a need for concern? *The Canadian journal of infectious diseases = Journal canadien des maladies infectieuses* **10**, 429–33 (1999).
80. Flynn, A. & Kane, S. Antibiotics and oral contraceptive efficacy in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* **106**, 1174–5 (2011).
81. Ww, Y. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug safety* **25**, 111–133 (2002).
82. Wibaux, C. *et al.* Pregnancy during TNFalpha antagonist therapy: beware the rifampin-oral contraceptive interaction. Report of two cases. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* **77**, 268–70 (2010).

83. Weisberg, E. Interactions Between Oral Contraceptives and Antifungals / Antibacterials: Is Contraceptive Failure the Result? *Clinical pharmacokinetics* **36**, 309–313 (1999).
84. Stockley, I. H. *Drug interaction*. 417–344 (Pharmaceutical Press, 1999).
85. Yasuda, K. *et al.* A Comprehensive in Vitro and in Silico Analysis of Antibiotics That Activate Pregnane X Receptor and Induce CYP3A4 in Liver and Intestine. *Drug Metabolism and Disposition* **36**, 1689–1697 (2008).
86. Toh, S., Mitchell, A. a, Anderka, M., de Jong-van den Berg, L. T. W. & Hernández-Díaz, S. Antibiotics and oral contraceptive failure - a case-crossover study. *Contraception* **83**, 418–25 (2011).
87. Blode, H. *et al.* Evaluation of the effects of rifampicin, ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of the components of a novel oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest in healthy postmenopausal women. *Contraception* **86**, 337–44 (2012).
88. Theramex S.r.l. Zoely - Summary of Product Characteristics. (2012). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001213/WC500115831.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001213/WC500115831.pdf)>
89. Gaffield, M. E., Culwell, K. R. & Lee, C. R. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* **83**, 16–29 (2011).
90. Reddy, D. S. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Review of Clinical Pharmacology* **3**, 183–192 (2010).
91. Sandson, N. B. *Drug interactions casebook - The cytochrome P450 system and beyond*. (American Psychiatric Publishing, Inc., 2003).
92. Crawford, P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS drugs* **16**, 263–72 (2002).
93. Anderson, G. D. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* **63**, S3–8 (2004).
94. Johannessen, S. I. & Landmark, C. J. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Current neuropharmacology* **8**, 254–67 (2010).
95. Perucca, E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British journal of clinical pharmacology* **61**, 246–55 (2006).
96. Flesch, G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clinical drug investigation* **24**, 185–203 (2004).

97. Davis, A. R., Westhoff, C. L. & Stanczyk, F. Z. Carbamazepine co-administration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia* **52**, 243–247 (2011).
98. Crawford, P. *et al.* The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *British journal of clinical pharmacology* **30**, 892–896 (1990).
99. Bialer, M. *et al.* Pharmacokinetic Interactions of Topiramate. *Clinical pharmacokinetics* **43**, 763–780 (2004).
100. O'Brien, M. D. & Guillebaud, J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia* **47**, 1419–22 (2006).
101. Schmidt, D. & Elger, C. E. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy & behavior* **5**, 627–35 (2004).
102. Sabers, A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* **17**, 141–4 (2008).
103. Wellington, K. & Goa, K. L. Oxcarbazepine: An Update of its Efficacy in the Management of Epilepsy. *CNS drugs* **15**, 137–163 (2001).
104. Johannessen Landmark, C. & Patsalos, P. N. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert review of neurotherapeutics* **10**, 119–40 (2010).
105. Lyseng-williamson, K. A. & Yang, L. P. H. Topiramate: A Review of its Use in the Treatment of Epilepsy. *Drugs* **67**, 2231–2256 (2007).
106. Shane-McWhorter, L., Cervený, J., MacFarlane, L. & Osborn, C. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. *Pharmacotherapy* **18**, 1360–4 (1998).
107. Harrison-Woolrych, M. & Hill, R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception* **71**, 306–8 (2005).
108. Dose, D. R. *et al.* Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* **44**, 540–9 (2003).
109. Mcauley, J. W. & Anderson, G. D. Treatment of Epilepsy in Women of Reproductive Age - Pharmacokinetic Considerations. *Clinical pharmacokinetics* **41**, 559–579 (2002).

110. Wilbur, K. & Ensom, M. H. Pharmacokinetic drug interactions between oral contraceptives and second-generation anticonvulsants. *Clinical pharmacokinetics* **38**, 355–65 (2000).
111. Wang, H., Bos, J. H. J. & de Jong-van den Berg, L. T. W. Co-prescription of antiepileptic drugs and contraceptives. *Contraception* **85**, 28–31 (2012).
112. Robertson Jr, P. & Hellriegel, E. T. Clinical Pharmacokinetic Profile of Modafinil. *Clinical pharmacokinetics* **42**, 123–137 (2003).
113. Robertson, P., Decory, H. H., Madan, A. & Parkinson, A. In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil. *Drug Metabolism and Disposition* **28**, 664–671 (2000).
114. Robertson, P., Hellriegel, E. T., Arora, S. & Nelson, M. Effect of modafinil on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and triazolam in healthy volunteers. *Clinical pharmacology and therapeutics* **71**, 46–56 (2002).
115. Venitz, J. *et al.* Clinical pharmacokinetics and drug-drug interactions of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Journal of clinical pharmacology* **52**, 1784–805 (2012).
116. Van Giersbergen, P. L. M., Halabi, a & Dingemans, J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* **44**, 113–8 (2006).
117. Yasuda, K. *et al.* A Comprehensive in Vitro and in Silico Analysis of Antibiotics That Activate Pregnane X Receptor and Induce CYP3A4 in Liver and Intestine. *Drug Metabolism and Disposition* **36**, 1689–1697 (2008).
118. Luo, G. *et al.* CYP3A4 induction by drugs: correlation between a pregnane X receptor reporter gene assay and CYP3A4 expression in human hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition* **30**, 795–804 (2002).
119. LeCluyse, E. L. Pregnane X receptor: molecular basis for species differences in CYP3A induction by xenobiotics. *Chemico-biological interactions* **134**, 283–9 (2001).
120. Hasegawa, M., Tahara, H., Inoue, R., Kakuni, M. & Tateno, C. Investigation of Drug-Drug Interactions Caused by Human Pregnane X Receptor-Mediated Induction of CYP3A4 and CYP2C Subfamilies in Chimeric Mice with a Humanized Liver. *Drug Metabolism and Disposition* **40**, 474–480 (2012).
121. Gardner-Stephen, D. *et al.* Human PXR variants and their differential effects on the regulation of human UDP-glucuronosyltransferase gene expression. *Drug Metabolism and Disposition* **32**, 340–347 (2009).

122. Thorne, S. *et al.* Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *The journal of family planning and reproductive health care* **32**, 75–81 (2006).
123. Weisberg, E. Interactions Between Oral Contraceptives and Antifungals/Antibacterials: Is Contraceptive Failure the Result? *Clinical pharmacokinetics* **36**, 309–313 (1999).
124. Van Dijke, C. P. H. & Weber, J. C. P. Interaction between oral contraceptives and griseofulvin. *British Medical Journal* **288**, 1125–1126 (1984).
125. Weaver, K. & Glasier, a. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. A literature review. *Contraception* **59**, 71–8 (1999).
126. Albengres, E., Le Louët, H. & Tillement, J. P. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug safety* **18**, 83–97 (1998).
127. Halpenny, O., Bye, A., Cranny, A., Feely, J. & Daly, P. Influence of aminoglutethimide on plasma levels of medroxyprogesterone acetate. *Medical Oncology & Tumor Pharmacotherapy* **7**, 241–247 (1990).
128. Ito, K. *et al.* Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. *Pharmacological reviews* **50**, 387–412 (1998).
129. Tamminga, W. J. *et al.* CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *European journal of clinical pharmacology* **55**, 177–84 (1999).
130. Tamminga, W. J. *et al.* Mephenytoin as a probe for CYP2C19 phenotyping: effect of sample storage, intra-individual reproducibility and occurrence of adverse events. *British journal of clinical pharmacology* **51**, 471–4 (2001).
131. Hägg, S., Spigset, O. & Dahlqvist, R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology* **51**, 169–73 (2001).
132. Laine, K., Tybring, G. & Bertilsson, L. No sex-related differences but significant inhibition by oral contraceptives of CYP2C19 activity as measured by the probe drugs mephenytoin and omeprazole in healthy Swedish white subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **68**, 151–9 (2000).
133. Jonkman, J. H. & Upton, R. A. Pharmacokinetic drug interactions with theophylline. *Clinical pharmacokinetics* **9**, 309–334 (1984).
134. Chi, K. N. *et al.* Effect of abiraterone acetate plus prednisone on the pharmacokinetics of dextromethorphan and theophylline in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* **71**, 237–44 (2013).

135. Chae, J., Baek, I. & Kwon, K. Effect of decursin on the pharmacokinetics of theophylline and its metabolites in rats. *Journal of ethnopharmacology* **144**, 248–54 (2012).
136. Tornatore, K. M. *et al.* Effect of chronic oral contraceptive steroids on theophylline disposition. *European journal of clinical pharmacology* **23**, 129–34 (1982).
137. Jonkman, J. H. Therapeutic consequences of drug interactions with theophylline pharmacokinetics. *The Journal of allergy and clinical immunology* **78**, 736–42 (1986).
138. Barnes, P. J. Theophylline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1–19 (2013). doi:10.1164/rccm.201302-0388PP
139. Gardner, M. J., Tornatore, K. M., Jusko, W. J. & Kanarkowski, R. Effects of tobacco smoking and oral contraceptive use on theophylline disposition. *British journal of clinical pharmacology* **16**, 271–80 (1983).
140. Van der Boon, W. J. & Jonkman, J. H. Drugs influencing theophylline disposition. *British journal of clinical practice. Supplement* **35**, 24–8 (1984).
141. Szeffler, S. J. *et al.* Evolving role of theophylline for treatment of chronic childhood asthma. *The Journal of pediatrics* **127**, 176–85 (1995).
142. Roberts, R. K., Grice, J., McGuffie, C. & Heilbronn, L. Oral contraceptive steroids impair the elimination of theophylline. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* **101**, 821–825 (1983).
143. Koren, G., Chin, T. F., Correia, J., Tesoro, A. & MacLeod, S. M. Theophylline pharmacokinetics in adolescent females following coadministration of oral contraceptives. *Clinical & Investigative Medicine* **8**, 222–226 (1985).
144. Zingone, M. M., Guirguis, A. B., Airee, A. & Cobb, D. Probable drug interaction between warfarin and hormonal contraceptives. *The Annals of pharmacotherapy* **43**, 2096–102 (2009).
145. Kaminsky, L. S. & Zhang, Z. Y. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacology & therapeutics* **73**, 67–74 (1997).
146. Karjalainen, M. J., Neuvonen, P. J. & Backman, J. T. In vitro inhibition of CYP1A2 by model inhibitors, anti-inflammatory analgesics and female sex steroids: predictability of in vivo interactions. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* **103**, 157–65 (2008).
147. Shelepova, T. *et al.* Effect of a triphasic oral contraceptive on drug-metabolizing enzyme activity as measured by the validated Cooperstown 5+1 cocktail. *Journal of clinical pharmacology* **45**, 1413–21 (2005).

148. Teresa, E. de *et al.* Interaction between anticoagulants and contraceptives : an unsuspected finding Survival after bilateral renal artery. *British Medical Journal* **350**, 1260–1261 (1979).
149. Culwell, K. R. & Curtis, K. M. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception* **80**, 337–45 (2009).
150. Ellison, J., Thomson, A. J., Greer, I. A. & Walker, I. D. Apparent interaction between warfarin and levonorgestrel used for emergency contraception. *BMJ* **321**, 2000 (2000).
151. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Clinical Guidance - Drug Interactions with Hormonal Contraception. (2012).
152. Butler, K. & Teng, R. Effect of ticagrelor on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol and levonorgestrel in healthy volunteers. *Current medical research and opinion* **27**, 1585–93 (2011).
153. AstraZeneca. Brilique - Summary of Product Characteristics. (2010). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001241/WC500100494.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf)>
154. Aapro, M. S. & Walko, C. M. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **21**, 2316–23 (2010).
155. Olver, I. N. Aprepitant in antiemetic combinations to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *International journal of clinical practice* **58**, 201–6 (2004).
156. Merck & Co. Inc. EMEND - Summary of Product Characteristics. (2006). at <[http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/e/emend/emend\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend/emend_pi.pdf)>
157. Olver, I., Shelukar, S. & Thompson, K. C. Nanomedicines in the treatment of emesis during chemotherapy: focus on aprepitant. *International journal of nanomedicine* **2**, 13–8 (2007).
158. Laine, K., Anttila, M., Helminen, a, Karnani, H. & Huupponen, R. Dose linearity study of selegiline pharmacokinetics after oral administration: evidence for strong drug interaction with female sex steroids. *British journal of clinical pharmacology* **47**, 249–54 (1999).
159. Hidestrand, M. *et al.* CYP2B6 and CYP2C19 as the major enzymes responsible for the metabolism of selegiline, a drug used in the treatment of Parkinson's disease, as revealed from experiments with recombinant enzymes. *Drug Metabolism and Disposition* **29**, 1480–1484 (2001).
160. Palovaara, S., Pelkonen, O., Uusitalo, J., Lundgren, S. & Laine, K. Inhibition of cytochrome P450 2B6 activity by hormone replacement therapy and oral

- contraceptive as measured by bupropion hydroxylation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **74**, 326–33 (2003).
161. Chang, S., Chen, C., Yang, Z. & Rodrigues, A. D. Further Assessment of 17 alpha -Ethinyl Estradiol as an Inhibitor of Different Human Cytochrome P450 Forms in Vitro. *Drug Metabolism and Disposition* **37**, 1667–1675 (2009).
  162. Palovaara, S., Anttila, M., Nyman, L. & Laine, K. Effect of concomitant hormone replacement therapy containing estradiol and levonorgestrel on the pharmacokinetics of selegiline. *European journal of clinical pharmacology* **58**, 259–63 (2002).
  163. Zhanel, G. G., Siemens, S., Slayter, K. & Mandell, L. Antibiotic and oral contraceptive drug interactions: Is there a need for concern? *The Canadian journal of infectious diseases* **10**, 429–33 (1999).
  164. Hingston, G. R. Pregnancy associated with a combined oral contraceptive and itraconazole. *The New Zealand medical journal* **106**, 528 (1993).
  165. Zhang, W. *et al.* Inhibition of Cytochromes P450 by antifungal imidazole derivative. *Drug Metabolism and Disposition* **30**, 314–318 (2002).
  166. Andrews, E. *et al.* Pharmacokinetics and tolerability of voriconazole and a combination oral contraceptive co-administered in healthy female subjects. *British journal of clinical pharmacology* **65**, 531–9 (2008).
  167. Balogh, A. *et al.* Can oral contraceptive steroids influence the elimination of nifedipine and its primary pyridine metabolite in humans ? *European journal of clinical pharmacology* **54**, 729–34 (1998).
  168. Patki, K. C., Lisa, L. & Greenblatt, D. J. In vitro metabolism of midazolam , triazolam , nifedipine , and testosterone by human liver microsomes and recombinant cytochromes P450 : role of CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metabolism and Disposition* **31**, 938–944 (2003).
  169. Granfors, M. T., Backman, J. T., Laitila, J. & Neuvonen, P. J. Oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene markedly increase plasma concentrations and effects of tizanidine by inhibiting cytochrome P450 1A2. *Clinical pharmacology and therapeutics* **78**, 400–11 (2005).
  170. Novartis. Sirdalud - Resumo das Características do Medicamento. (2011). at <[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7909&tipo\\_documento=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7909&tipo_documento=rcm)>
  171. Bramness, J. G. *et al.* The CYP2C19 genotype and the use of oral contraceptives influence the pharmacokinetics of carisoprodol in healthy human subjects. *European journal of clinical pharmacology* **61**, 499–506 (2005).
  172. European Medicines Agency. Questions and Answers on the recommendation to suspend the Marketing Authorisation for Carisoprodol-containing medicines.

- (2007). at  
 <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/carisoprodol\\_107/WC500012423.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/carisoprodol_107/WC500012423.pdf)>
173. Spina, E. & de Leon, J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* **100**, 4–22 (2007).
  174. Gabbay, V., O’Dowd, M. A., Mamamtavrishvili, M. & Asnis, G. M. Clozapine and oral contraceptives: a possible drug interaction. *Journal of clinical psychopharmacology* **22**, 621–2 (2002).
  175. Granfors, M. T., Backman, J. T., Laitila, J. & Neuvonen, P. J. Oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene markedly increase plasma concentrations and effects of tizanidine by inhibiting cytochrome P450 1A2. *Clinical pharmacology and therapeutics* **78**, 400–11 (2005).
  176. Zhou, S. *et al.* Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clinical pharmacokinetics* **44**, 279–304 (2005).
  177. Belle, D. J. *et al.* The effects of an oral contraceptive containing ethinylloestradiol and norgestrel on CYP3A activity. *British journal of clinical pharmacology* **53**, 67–74 (2002).
  178. Palovaara, S., Tybring, G. & Laine, K. The effect of ethinylloestradiol and levonorgestrel on the CYP2C19-mediated metabolism of omeprazole in healthy female subjects. *British journal of clinical pharmacology* **56**, 232–7 (2003).
  179. Rodrigues, A. D. & Lu, P. Is 17 alpha-ethinyl estradiol an inhibitor of cytochrome P540 2C19? *Drug Metabolism and Disposition* **32**, 364–365 (2004).
  180. Edelbroek, P., Zitman, F., Knoppert-van der Klein, E., van Putten, P. & de Wolff, F. Therapeutic drug monitoring of amitriptyline: impact of age, smoking and contraceptives on drug and metabolite levels in bulimic women. *Clinica Chimica Acta* **165**, 177–87 (1987).
  181. Kukes, V. G., Kondratenko, S. N., Savelyeva, M. I., Starodubtsev, a K. & Gneushev, E. T. Experimental and clinical pharmacokinetics of amitriptyline: comparative analysis. *Bulletin of experimental biology and medicine* **147**, 434–7 (2009).
  182. Abernethy, D. R., Greenblatt, D. J., Ochs, H. R. & Shader, R. I. Benzodiazepine drug-drug interactions commonly occurring in clinical practice. *Current medical research and opinion* **8 Suppl 4**, 80–93 (1984).
  183. Guengerich, F. P. Mechanism-based inactivation of human liver microsomal cytochrome P-450 IIIA4 by gestodene. *Chemical Research in Toxicology* **3**, 363–71 (1990).

184. Palovaara, S. *et al.* Effect of an oral contraceptive preparation containing ethinylestradiol and gestodene on CYP3A4 activity as measured by midazolam 1'-hydroxylation. *British journal of clinical pharmacology* **50**, 333–7 (2000).
185. Kent, U. M., Mills, D. E., Rajnarayanan, R. V., Alworth, W. L. & Hollenberg, P. F. Effect of 17-alpha-ethinylestradiol on activities of cytochrome P450 2B (P450 2B) enzymes: characterization of inactivation of P450s 2B1 and 2B6 and identification of metabolites. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **300**, 549–58 (2002).
186. McGready, R. *et al.* Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil. *European journal of clinical pharmacology* **59**, 553–7 (2003).
187. Laine, K., Tybring, G. & Bertilsson, L. No sex-related differences but significant inhibition by oral contraceptives of CYP2C19 activity as measured by the probe drugs mephenytoin and omeprazole in healthy Swedish white subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **68**, 151–9 (2000).
188. Schmidt, L. E. & Dalhoff, K. The effect of regular medication on the outcome of paracetamol poisoning. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **16**, 1539–45 (2002).
189. Rogers, S. M., Back, D. J., Stevenson, P. J., Grimmer, S. F. & Orme, M. L. Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: increased plasma concentrations of ethinyloestradiol. *British journal of clinical pharmacology* **23**, 721–5 (1987).
190. Wegner, I., Edelbroek, P. M., Bulk, S. & Lindhout, D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology* **73**, 1388–93 (2009).
191. Reimers, A., Skogvoll, E., Sund, J. K. & Spigset, O. Lamotrigine in children and adolescents: the impact of age on its serum concentrations and on the extent of drug interactions. *European journal of clinical pharmacology* **63**, 687–92 (2007).
192. Christensen, J. *et al.* Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* **48**, 484–9 (2007).
193. Hirata-Koizumi, M., Saito, M., Miyake, S. & Hasegawa, R. Adverse events caused by drug interactions involving glucuronoconjugates of zidovudine, valproic acid and lamotrigine, and analysis of how such potential events are discussed in package inserts of Japan, UK and USA. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* **32**, 177–85 (2007).
194. Reimers, A., Helde, G. & Brodtkorb, E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* **46**, 1414–7 (2005).

195. Sidhu, J., Job, S., Singh, S. & Philipson, R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *British journal of clinical pharmacology* **61**, 191–9 (2006).
196. Sabers, A., Buchholt, J. M., Uldall, P. & Hansen, E. L. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy research* **47**, 151–4 (2001).
197. Ohman, I., Luef, G. & Tomson, T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* **17**, 199–202 (2008).
198. Galimberti, C. A. *et al.* Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. *Epilepsia* **47**, 1569–72 (2006).
199. Patwardhan, R., Mitchell, M., Johnson, R. & Schenker, S. Differential effects of oral contraceptive steroids on the metabolism of benzodiazepines. *Hepatology* **3**, 248–53 (1983).
200. Liu, H., Magdalou, J., Nicolas, A., Lafaurie, C. & Siest, G. Oral contraceptives stimulate the excretion of clofibrac acid glucuronide in women and female rats. *General Pharmacology* **22**, 393–7 (1991).
201. Miners, J. O., Robson, R. a & Birkett, D. J. Gender and oral contraceptive steroids as determinants of drug glucuronidation: effects on clofibrac acid elimination. *British journal of clinical pharmacology* **18**, 240–3 (1984).
202. Schwartz, J. *et al.* The effect of etoricoxib on the pharmacokinetics of oral contraceptives in healthy participants. *Journal of clinical pharmacology* **49**, 807–15 (2009).
203. Chetty, M. & Miller, R. Oral contraceptives increase the plasma concentrations of chlorpromazine. *Therapeutic Drug Monitoring* **23**, 556–8 (2001).
204. Brown, D. Effect of oral contraceptives on the transport of chlorpromazine across the CACO-2 intestinal epithelial cell line. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **56**, 159–165 (2003).
205. Kendall, M. J., Jack, D. B., Quarterman, C. P., Smith, S. R. & Pharmacology, C. Beta-adrenoceptor blocker pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *British journal of clinical pharmacology* **17**, 87–89 (1984).
206. Kendall, M. J., Quarterman, C. P., Jack, D. B. & Beeley, L. Metoprolol pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *British journal of clinical pharmacology* **14**, 120–2 (1982).
207. Jack, D. B., Quarterman, C. P., Zaman, R. & Kendall, M. J. Variability of beta-blocker pharmacokinetics in young volunteers. *European journal of clinical pharmacology* **23**, 37–42 (1982).

208. Walle, T., Fagan, T. C., Walle, U. K. & Topmiller, M. J. Stimulatory as well as inhibitory effects of ethinylloestradiol on the metabolic clearances of propranolol in young women. *British journal of clinical pharmacology* **41**, 305–9 (1996).
209. Di, Y. M., Li, C. G., Xue, C. C. & Zhou, S. Clinical Drugs that Interact with St. John's Wort and Implication in Drug Development. *Current Pharmaceutical Design* **14**, 1723–1742 (2008).
210. Madabushi, R., Frank, B., Drewelow, B., Derendorf, H. & Butterweck, V. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *European journal of clinical pharmacology* **62**, 225–33 (2006).
211. Will-Shahab, L., Bauer, S., Kunter, U., Roots, I. & Brattström, A. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *European journal of clinical pharmacology* **65**, 287–94 (2009).
212. Moore, L. B. *et al.* St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *PNAS* **97**, 7500–7502 (2000).
213. Hokkanen, J., Tolonen, A., Mattila, S. & Turpeinen, M. Metabolism of hyperforin, the active constituent of St. John's wort, in human liver microsomes. *European journal of pharmaceutical sciences* **42**, 273–84 (2011).
214. Mannel, M. Drug Interactions with St John's Wort: Mechanisms and Clinical Implications. *Drug safety* **27**, 773–797 (2004).
215. Schwarz, U. I., Büschel, B. & Kirch, W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *British journal of clinical pharmacology* **55**, 112–113 (2003).
216. Rahimi, R. & Abdollahi, M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* **8**, 691–708 (2012).
217. Pal, D. & Mitra, A. K. MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life sciences* **78**, 2131–45 (2006).
218. Zhou, S., Chan, E., Pan, S. Q., Huang, M. & Lee, E. J. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *Journal of Psychopharmacology* **18**, 262–76 (2004).
219. Pfrunder, A. *et al.* Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *British Journal of Clinical Pharmacology* **56**, 683–690 (2003).
220. Murphy, P. a, Kern, S. E., Stanczyk, F. Z. & Westhoff, C. L. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* **71**, 402–8 (2005).

221. Sarino, Lord V *et al.* Drug interaction between oral contraceptives and St. John's wort: Appropriateness of advice received from community pharmacists and health food store clerks. *Journal of the American Pharmacists Association* **47**, 42–47 (2007).
222. Hall, S. *et al.* The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clinical pharmacology and therapeutics* **74**, 525–35 (2003).
223. Chen, X.-W. *et al.* Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Current medicinal chemistry* **18**, 4836–50 (2011).
224. Clauson, K. a, Santamarina, M. L. & Rutledge, J. C. Clinically relevant safety issues associated with St. John's wort product labels. *BMC complementary and alternative medicine* **8**, 42 (2008).
225. Borrelli, F. & Izzo, A. a. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS journal* **11**, 710–27 (2009).
226. Müller, R. S., Breitzkreutz, J. & Gröning, R. Interactions between aqueous *Hypericum perforatum* extracts and drugs: in vitro studies. *Phytotherapy research : PTR* **18**, 1019–23 (2004).
227. Izzo, A. a & Ernst, E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* **69**, 1777–98 (2009).
228. Ioannides, C. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* **32**, 451–478 (2002).
229. Henderson, L., Yue, Q. Y., Bergquist, C., Gerden, B. & Arlett, P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology* **54**, 349–356 (2002).
230. Bayer. Natazia - Summary of Product Characteristics. (2010). at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022252s0011bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022252s0011bl.pdf)
231. Organon. Implanon NXT - Resumo das Características do Medicamento. (2012). at [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=10036&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10036&tipo_doc=rcm)
232. Schering-Plough Farma. Cirlet - Resumo das Características do Medicamento. (2010). at [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=50420&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50420&tipo_doc=rcm)
233. Fogle, R. H., Murphy, P. a, Westhoff, C. L. & Stanczyk, F. Z. Does St. John's wort interfere with the antiandrogenic effect of oral contraceptive pills? *Contraception* **74**, 245–8 (2006).

234. Ferreira, V. C. R. da S. A Adesão ao Regime Terapêutico por parte dos Idosos com Diabetes Mellitus Tipo II - Uma amostra dos centros de dia da área metropolitana do Porto. 32 (2012). at <[http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3653/1/projectoFinal\\_VanessaFerreira.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3653/1/projectoFinal_VanessaFerreira.pdf)>
235. Loi, C. M., Young, M., Randinitis, E., Vassos, a & Koup, J. R. Clinical pharmacokinetics of troglitazone. *Clinical pharmacokinetics* **37**, 91–104 (1999).
236. El-Ibiary, S. Y. & Cocohoba, J. M. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *The European journal of contraception & reproductive health care* **13**, 123–32 (2008).
237. Loutfy, M. R., Sonnenberg-Schwan, U., Margolese, S. & Sherr, L. A review of reproductive health research, guidelines and related gaps for women living with HIV. *AIDS care* **25**, 657–66 (2013).
238. Robinson, J. a, Jamshidi, R. & Burke, A. E. Contraception for the HIV-positive woman: a review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* **2012**, 890160 (2012).
239. Agboghoroma, C. O. Contraception in the Context of HIV / AIDS : A Review. *African Journal of Reproductive Health* **15**, 15–24 (2011).
240. Tseng, A. & Foisy, M. Important Drug-Drug Interactions in HIV-Infected Persons on Antiretroviral Therapy: An Update on New Interactions Between HIV and Non-HIV Drugs. *Current infectious disease reports* **14**, 67–82 (2012).
241. Tseng, A. & Hills-Nieminen, C. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* **9**, 559–72 (2013).
242. Piscitelli, S. C., Flexner, C., Minor, J. R., Polis, M. a & Masur, H. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases* **23**, 685–93 (1996).
243. Moltó, J., Valle, M. & Clotet, B. Interacciones medicamentosas de darunavir. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* **26**, 43–50 (2008).
244. Corrêa, J., D’Arcy, D., Serra, C. & Salgado, H. Darunavir : A Critical Review of Its Properties, Use and Drug Interactions. *Pharmacology* **90**, 102–109 (2012).
245. Garg, V. *et al.* The pharmacokinetic interaction between an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone and the HCV protease inhibitor telaprevir. *Journal of clinical pharmacology* **52**, 1574–83 (2012).
246. Ouellet, D. *et al.* Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *British journal of clinical pharmacology* **46**, 111–6 (1998).

247. Carten, M. L., Kiser, J. J., Kwara, A., Mawhinney, S. & Cu-Uvin, S. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* **2012**, 137192 (2012).
248. Lakhi, N. & Govind, A. Implanon ® failure in patients on antiretroviral medication: the importance of disclosure. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* **36**, 2010–2012 (2010).
249. Leticee, N., Viard, J.-P., Yamgnane, A., Karmochkine, M. & Benachi, A. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception* **85**, 425–7 (2012).
250. McCarty, E. J., Keane, H., Quinn, K. & Quah, S. Implanon® failure in an HIV-positive woman on antiretroviral therapy resulting in two ectopic pregnancies. *International journal of STD & AIDS* **22**, 413–4 (2011).
251. Mildvan, D. *et al.* Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* **29**, 471–7 (2002).
252. Lee, J., Calmy, A., Andrieux-meyer, I. & Ford, N. Review of the safety , efficacy , and pharmacokinetics of elvitegravir with an emphasis on resource-limited settings. *HIV/AIDS - Research and Paliative Care* **4**, 5–15 (2012).
253. Winston, A. & Boffito, M. The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **56**, 1–5 (2005).
254. Polis, C. B. *et al.* Effect of injectable contraceptive use on response to antiretroviral therapy among women in Rakai, Uganda. *Contraception* **86**, 725–30 (2012).
255. Watts, D. H. *et al.* Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception* **77**, 84–90 (2009).
256. Actavis Group. Lipitor - Summary of Product Characteristics. (2011). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Lipitor\\_30/WC500125066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Lipitor_30/WC500125066.pdf)>
257. Oesterheld, J. R., Cozza, K. & Sandson, N. B. Oral contraceptives. *Psychosomatics* **49**, 168–75 (2008).
258. Feidt, D. M. *et al.* Profiling Induction of Cytochrome P450 Enzyme Activity by Statins Using a New Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Cocktail Assay in Human Hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition* **38**, 1589–1597 (2010).

259. Hoffart, E. *et al.* Effects of atorvastatin metabolites on induction of drug-metabolizing enzymes and membrane transporters through human pregnane X receptor. *British journal of pharmacology* **165**, 1595–608 (2012).
260. Verhoeven, C. H. J., van den Heuvel, M. W., Mulders, T. M. T. & Dieben, T. O. M. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimycotic co-medication. *Contraception* **69**, 129–32 (2004).
261. Sanofi-Aventis. Apidra - Summary of Product Characteristics. (2009). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000557/WC500025250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf)>
262. Eli Lilly. Humalog - Summary of Product Characteristics. (2006). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000088/WC500050332.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf)>
263. Novo Nordisk A/S. Insulatard - Summary of Product Characteristics. (2007). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000441/WC500033307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf)>
264. Sanofi-Aventis. Lantus - Summary of Product Characteristics. (2010). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000284/WC500036082.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf)>
265. Novo Nordisk A/S. Levemir - Summary of Product Characteristics. (2009). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000528/WC500036662.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf)>
266. Novo Nordisk A/S. NovoRapid - Summary of Product Characteristics. (2009). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000258/WC500030372.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf)>
267. Novo Nordisk A/S. Ryzodeg - Summary of Product Characteristics. (2013). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002499/WC500139011.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002499/WC500139011.pdf)>
268. Novo Nordisk A/S. Tresiba - Summary of Product Characteristics. (2013). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002498/WC500138940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf)>
269. Ordóñez, P. *et al.* Insulin sensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats treated with different doses of 17beta-oestradiol or progesterone. *Experimental physiology* **92**, 241–9 (2007).
270. Fernandes, C. E. *et al.* Effects of estradiol and norethisterone on lipids, insulin resistance and carotid flow. *Maturitas* **59**, 249–58 (2008).
271. Cheang, K. I., Essah, P. A., Sharma, S., Wickham III, E. P. & Nestler, J. E. Divergent Effects of a Combined Hormonal Oral Contraceptive on Insulin Sensitivity in Lean versus Obese Women. *Fertil Steril* **96**, 353–359 (2011).

272. Berenson, A. B., Berg, P. van den, Williams, K. J. & Rahman, M. Effect of injectable and oral contraceptives on glucose and insulin levels. *Obstetrics & Gynecology* **117**, 41–47 (2011).
273. Glintt Farma. Sifarma 2000 - Manual Geral v2.8.1. (2010). at <<http://pt.scribd.com/doc/140773552/Manual-Sifarma-2000>>
274. Kawano, D. F., Régis, L., Pereira, L., Ueta, J. M. & Freitas, O. De. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los ? *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **42**, (2006).