

Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais e Carbamazepina, Topiramato e Oxcarbazepina

Nathalya Tesch Brazil¹

Juarez Mazzuca Júnior²

RESUMO

O uso de medicamentos antiepilépticos é um recurso necessário dentro da terapêutica da epilepsia, uma vez que há um descompasso elétrico dentro do cérebro. Sendo assim, alguns fármacos atuam de maneira a impedir o potencial de ação de acontecer da forma errônea. Apesar de, atualmente, se contar com diversas classes de fármacos, os efeitos adversos em todas as classes são clinicamente relevantes. Esses medicamentos apresentam, além dos diversos efeitos adversos, interações medicamentosas. Isso se dá por conta do metabolismo que apresentam, envolvendo diversas enzimas do complexo citocromo P450. Dentro dessas interações medicamentosas, chama a atenção, a que envolve anticoncepcionais orais. Esta é relevante, pois, estes apresentam concentrações que diminuem na presença de antiepilépticos, podendo não atingir as concentrações terapêuticas mínimas necessárias para inibir uma gestação. Assim, a investigação das interações medicamentosas envolvendo fármacos antiepilépticos se torna de elevada importância, pois pode causar efeitos adversos graves, além de uma gestação indesejada, quando se refere a anticoncepcionais orais.

Palavras-chave: Compreensão de interação entre drogas. Carbamazepina. Topiramato. Oxcarbazepina. Contraceptivos orais.

ABSTRACT

The use of antiepileptic drugs is a necessary resource in the treatment of epilepsy, since there is an electrical mismatch within the brain. Thus, some drugs act in a way to prevent the action potential from happening in the wrong way. Although there are currently several classes of drugs, adverse effects in all classes are clinically

¹ Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas/UFRGS. E-mail: ntbrazil@outlook.com

² Licenciado em Física UFRGS, mestrado em Sensoriamento Remoto UFRGS, especialista em Geometria Analítica e Espacial (CESUCA) e ex graduando em Psicologia (CESUCA). Prof. Concursado de Física da Escola Técnica Estadual José Feijó - PORTO ALEGRE. E-mail: juarezma465387@gmail.com

relevant. These drugs have, in addition to several adverse effects, drug interactions. This is due to their metabolism, involving several enzymes of the cytochrome P450 complex. Within these drug interactions, it draws attention, which involves oral contraceptives. This is relevant, as they have concentrations that decrease in the presence of antiepileptics, and may not reach the minimum therapeutic concentrations necessary to inhibit a pregnancy. Thus, the investigation of drug interactions involving antiepileptic drugs becomes of high importance, as it can cause serious adverse effects, in addition to an unwanted pregnancy, when referring to oral contraceptives.

Keywords: Understanding about drug interaction. Carbamazepina. Topiramato. Oxcarbazepina and Oral Contraceptives.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição neurológica que afeta cerca de 0.5% da população mundial, acomete todas as faixas etárias, gêneros, etnias e está distribuída no mundo inteiro (GUERREIRO, 2016; WHO, 2019). Muitas vezes não apresenta uma causa definida de origem, outras vezes pode ser atribuída a origem por conta de trauma, mas existem muitas hipóteses para sua origem (WHO, 2019).

O evento epiléptico ocorre por conta de uma despolarização neuronal e o disparar de potenciais de ação em altas frequências. A despolarização neuronal não é um evento fisiológico comum, é uma situação característica de uma crise convulsiva (GOODMAN e GILMAN, 2015).

Em 2018, o Ministério da Saúde aprovou um Protocolo e Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento de Epilepsia, este documento define os critérios diagnósticos de epilepsia: ao menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas; uma crise não provocada (ou reflexa) e probabilidade de novas crises ocorrerem nos próximos 10 anos, similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas; diagnóstico de uma síndrome epiléptica (BRASIL, 2018; WHO, 2019).

O desenvolvimento de medicamentos antiepilépticos data de 1857, quando Locock utilizou, pela primeira vez, sal de brometo para tratar convulsões. A linha do tempo dos medicamentos antiepilépticos pode ser dividida em três gerações, como demonstrada na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1 - Evolução dos fármacos antiepilépticos

| GERAÇÃO | FÁRMACOS |
|--------------------------|--|
| 1ª geração (1857-1958) | Brometo de potássio, fenobarbital e outros barbitúricos (fenitoína, primidona, trimetadiona e etossuximida) |
| 2ª geração (1960 – 1975) | Carbamazepina, Valproato e benzodiazepínicos |
| 3ª geração (1980 - 2000) | Progabida, gabapentina, vigabatrina e tiagabina, inclui as descobertas acidentais (lamotrigina e topiramato) |

Fonte: tabela elaborada pelos autores.

Durante a trajetória de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, os medicamentos utilizados com a intenção de diminuir o número de convulsões de pacientes epiléticos foram sendo descobertos ao acaso, sem muita racionalização na formação de suas estruturas químicas. Essa problemática esteve muito relacionada com o baixo entendimento fisiopatológico da epilepsia. Após a compreensão de como as crises convulsivas ocorriam no cérebro, se tornou possível uma maior racionalização no desenvolvimento de novos fármacos (GUERREIRO, 2006).

A utilização de medicamentos é uma parte necessária ao tratamento da epilepsia, sendo possível que pacientes com esse diagnóstico tenham uma vida próxima da normalidade com o tratamento adequado (GUERREIRO, 2016).

As crises epiléticas podem ser diferenciadas em três categorias as crises focais, que envolvem apenas um hemisfério do cérebro de forma localizada ou

difusa nessa área; crises focais evoluindo para crises epiléticas bilaterais, convulsivas; e crises generalizadas, estas se originam em algum ponto e escalonam rapidamente para outras redes neuronais de forma bilateral e ainda podem conter a subclassificação das crises de ausência, mioclônicas e Atônicas/tônicas (YACUBIAN, EMT, KOCHEN, S., 2014; YACUBIAN, EMT, 2017).

No Brasil, os medicamentos disponíveis são apresentados na tabela abaixo de acordo com a ordem de escolha:

Tabela 2 - Tipos de crises e escolhas de fármacos

| Fármacos | Crises focais | Crises focais evoluindo para crises epiléticas bilaterais | Crises generalizadas | | |
|-----------------------|---|---|---|---|---|
| | | | Ausências | Mioclônicas | Atônicas/Tônicas |
| Tipos de Crise | | | | | |
| 1ª escolha | Carbamazepina | Carbamazepina | etosuximida valproato | valproato clonazepam | Valproato |
| 2ª escolha | fenitoína fenobarbital gabapentina pregabalina lacosamida lamotrigina oxcarbazepina topiramato valproato vigabatrina | fenitoína fenobarbital lamotrigina oxcarbazepina topiramato | clonazepam lamotrigina topiramato | fenobarbital lamotrigina topiramato | clonazepam nitrazepam lamotrigina topiramato |

Fonte: adaptada de Yacubian, 2017

O uso de medicamentos antiepiléticos (AE) apresenta muitas interações medicamentosas de interesse. Isso se atribui por conta da metabolização desses fármacos, os antiepiléticos, ocorrer pelo conjunto de enzimas que compõem a CYP, família de enzimas que também é responsável pela metabolização de muitas outras classes de fármacos, como os anticoncepcionais orais (ACO) (MAAN et al., 2020).

Os anticoncepcionais orais apresentam uma boa taxa de contracepção, quando administrados de forma correta podem chegar a 1% de falha na concepção de mulheres saudáveis. Contudo, por utilizarem a família da CYP para realizar sua metabolização apresentam interações medicamentosas com muitos fármacos, inclusive antiepiléticos (REIMERS et al., 2015; ZHANG et al., 2017).

Interações medicamentosas são descritas quando um fármaco afeta o efeito de outro, sendo que podem ser classificadas como interações aditivas, sinérgicas ou de efeito antagonista (NIU et al., 2019). Efeito aditivo se refere a quando o efeito dos fármacos em questão apresenta soma em suas atividades individuais. Já quanto ao sinergismo o efeito que aparece é maior do que o efeito aditivo e o antagonismo é descrito como um efeito menor do que o aditivo (NIU et al., 2019). Muitas dessas interações se dão por que os fármacos são metabolizados pelo mesmo grupo de enzimas, interferindo assim no efeito um do outro, por exemplo, no fígado as isoenzimas CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP3A4 são responsáveis por quase 80% do metabolismo de todas as drogas que utilizamos, tornando imperativo conhecer e entender as interações medicamentosas (BRODIE et al., 2013; NIU et al., 2019).

Dentro do explicitado, o objetivo deste artigo é expor a interação entre anticoncepcionais orais e os medicamentos antiepiléticos carbamazepina, oxcarbazepina e topiramato.

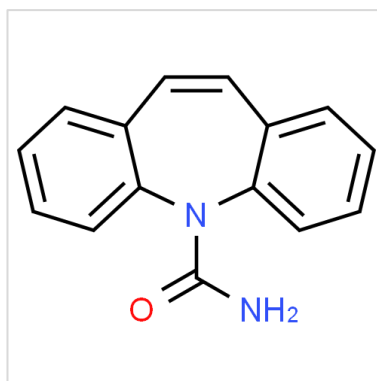
2 FÁRMACOS

2.1 Carbamazepina

Desenvolvida pela indústria Geigy e introduzida no mercado nos anos 60, apresenta uma estrutura química (Figura 1) semelhante aos antidepressivos tricíclicos, mas que apresentou uma grande eficácia contra as crises epiléticas (GOODMAN e GILMAN, 2015). Utilizada para tratar as crises parciais simples,

parciais complexas, parciais com crises tônico-clônicas e crises tônico-clônicas (YACUBIAN, 2017).

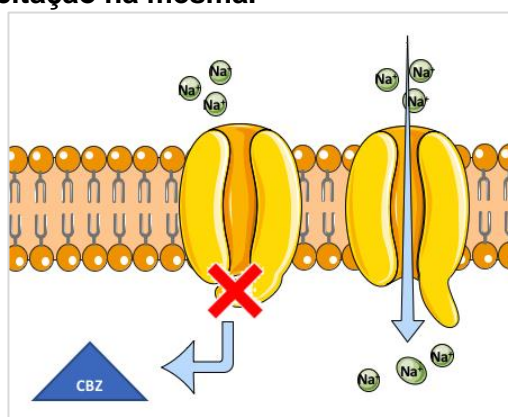
Figura 1 - Estrutura química da Carbamazepina



Fonte: ChemSpider

Pertencente a classe dos iminoestilbenos, seu mecanismo de ação ocorre da seguinte forma: limita o disparar do potencial de ação, pois reduz a taxa de recuperação da inativação dos canais de Na⁺ ativados por voltagem, diminuindo a transmissão sináptica. Como pode ser observado abaixo na Figura 2.

Figura 2 - Mecanismo de ação da Carbamazepina. A Carbamazepina prolonga a inativação dos canais de Na⁺ ativados por voltagem na membrana neuronal, causando assim a diminuição a excitação na mesma.



Fonte: elaborada pelos autores.

Metabolizada pela CYP 2C9/3A e CYP 1A2/2C8 (citocromo P450) em seu metabólito ativo. Ela é conhecida por ser indutora da CYP 2C9/3A4, ou seja, ela aumenta a atividade desse conjunto enzimático, causando assim, um excesso de metabolização dos outros fármacos, diminuindo a concentração dos mesmos e assim, não atingindo a concentração plasmática necessária para exercer seu efeito terapêutico. Dentro desses fármacos se encontram os anticoncepcionais orais (MAAN et al., 2020).

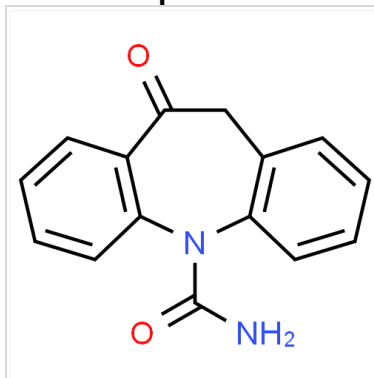
Os efeitos adversos mais comuns são tontura, náusea e vômitos. Contudo, alguns efeitos mais severos já foram descritos na literatura como: anemia aplástica e agranulocitose, além de depressão, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, confusão, hiponatremia (baixas concentrações de sódio no sangue), sendo essa transitória e reversível (MAAN et al., 2020).

2.2 Oxcarbazepina

Como derivado da carbamazepina, entrou no mercado a partir dos anos 2000, quase 40 anos após a carbamazepina.

Com uma modificação no anel central (Figura 3), a introdução de uma cetona, a oxcarbazepina, outro representante da classe dos iminoestilbenos, apresenta o mesmo mecanismo de ação descrito para a carbamazepina (Figura 2) (PREUSS et al, 2015). Contudo, é apresentado como um pró-fármaco, sendo convertido em seu metabólito ativo principal, licarbazepina. A modificação no seu anel central causou uma diminuição da sua capacidade indutora da CYP 3A4, em comparação com a carbamazepina, isso não significa ausência de indução, apenas que ela ocorre em menor intensidade. Isso se deve porque não é indutora das enzimas que causam sua degradação (GOODMAN e GILMAN, 2015; PREUSS et al, 2015).

Figura 3 - Estrutura química da Oxcarbazepina



Fonte: ChemSpider

Entre os medicamentos afetados por ela estão a varfarina, anticoagulante muito utilizado, onde a concentração de varfarina é diminuída, potencialmente não atingindo seus níveis plasmáticos para apresentar efeito terapêutico. A ela também é atribuída a diminuição da concentração plasmática dos anticoncepcionais orais esteroides, por conta da indução da CYP 3A4, que também metaboliza os anticoncepcionais orais. Além disso, a oxcarbazepina é um inibidor fraco da CYP2C19, causando o acúmulo de ácido valpróico, quando administrado de forma concomitante. Sendo assim, as únicas enzimas afetadas pela oxcarbazepina são as isoenzimas CYP 2C19 (inibidora) e CYP 3A4 e CYP 3A5 (indutora), afetando menos fármacos, quando comparada a carbamazepina (YACUBIAN, 2017).

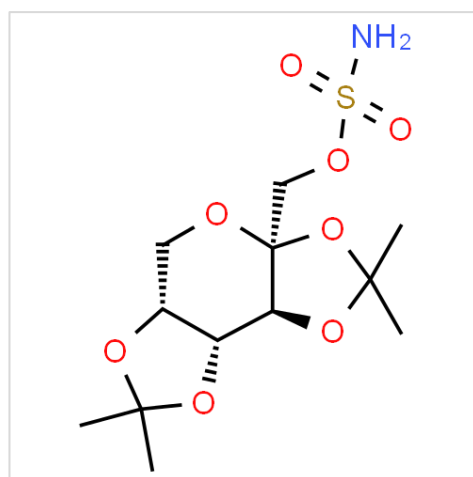
Os efeitos adversos mais comuns a esse fármaco são sensação de sedação, tontura, dores de cabeça, ataxia, marcha anormal, fadiga, náusea, vômitos. Hiponatremia e pensamentos suicidas são os efeitos mais severos atribuídos a esse fármaco (PREUSS et al., 2015).

2.3 Topiramato

Topiramato não é apresentado em uma classe, mas consta em outros fármacos utilizados como anticonvulsivantes (Figura 4). Utilizado desde 1996, quando aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration), inicialmente foi

aprovado para monoterapia e terapia adjuvante, dependendo da faixa etária, mas poderia ser administrado para tratar crises parciais ou tônico-clônicas generalizadas.

Figura 4 - Estrutura química do Topiramato



Fonte: ChemSpider

O mecanismo de ação atribuído a ele também está envolvido nos canais de Na⁺. Ele reduz as correntes de Na⁺ regulados por voltagem e pode atuar no estado inativado deste canal, de forma similar a fenitoína. Outra frente de atuação desse fármaco é que, o topiramato, ativa uma corrente de K⁺ hiperpolarizante, aumenta as correntes no receptor GABA_A pós-sináptico e limita a ativação dos subtipos de AMPA-cainato de receptores glutamato. Além disso, também é um inibidor da anidrase carbônica (GOODMAN e GILMAN, 2015).

O topiramato causa redução das concentrações de estradiol quando administrado concomitantemente, ou seja, ele também é um indutor da CYP3A4 e, por isso, doses mais altas de anticoncepcionais orais são necessárias para atingir as doses terapêuticas. Além disso, é inibidor da CYP 2C19. Seus efeitos tóxicos são atribuídos a capacidade de induzir a CYP3A4 e inibir a CYP 2C19 (LIVERTO, 2012; GOODMAN e GILMAN, 2015). Quando comparado com outros fármacos indutores do citocromo P450, ele apresenta menores interações do que outros fármacos, quando em monoterapia (YACUBIAN, 2017).

Por agir inibindo a anidrase carbônica, pode favorecer o aparecimento de cálculos renais, hipocalcemia (baixas quantidade de potássio no sangue), acidose metabólica, dentre outros efeitos adversos (LIVERTOX, 2012). Além disso, o topiramato, deve ter sua administração iniciada com doses reduzidas pois apresenta baixa tolerabilidade em altas doses. Pode proporcionar disfunção cognitiva focal, esquecimentos de baixa potência. Neste caso não é uma interação medicamentosa direta com o contraceptivo oral, mas de maneira indireta ele pode influir e decisivamente, pois pode ocorrer o esquecimento de administração do anticoncepcional (o que mais dificilmente ocorreria sem a utilização do topiramato). E, portanto, uma gravidez não planejada poderia vir a acontecer. Em alguns pacientes este medicamento pode inclusive gerar sério prejuízo cognitivo, devendo, então, ser suspenso.

2.4 Anticoncepcionais Orais

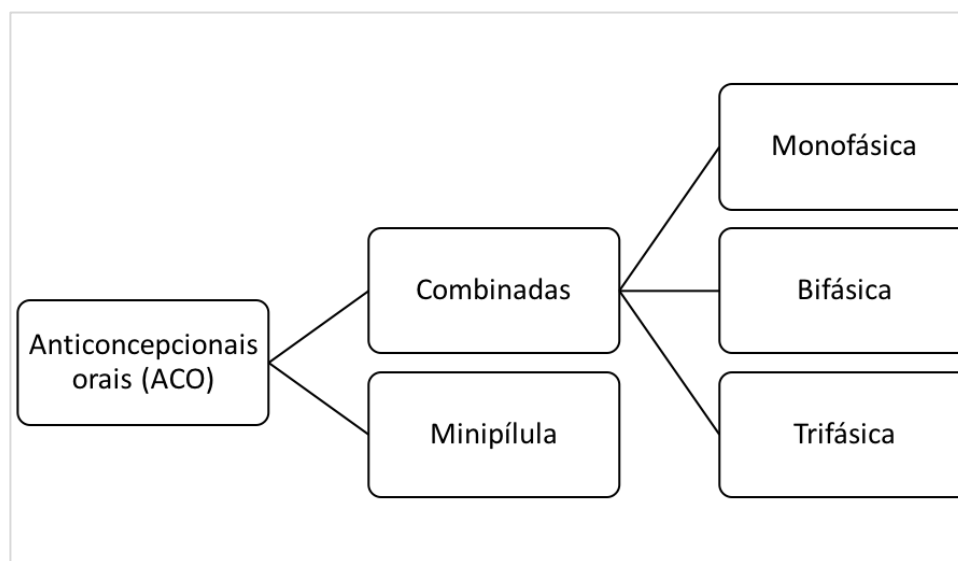
A partir das investigações de Loewe e Lange em 1926, após a observação da oscilação da concentração de hormônio sexual feminino ao longo do ciclo menstrual, os estudos sobre o uso terapêutico dos estrogênios e progestogênios se tornaram de grande interesse. Atualmente esses hormônios são muito utilizados como métodos contraceptivos por uma grande parcela das mulheres e também como método de reposição hormonal (LEVIN et al., 2017).

O desenvolvimento de fármacos contraceptivos orais surge nos anos 50, a partir da descoberta de Pincus, Garcia e Rock, que a progesterona inibia a ovulação, ironicamente foi observado em mulheres que estavam tentando engravidar. Apenas no começo de 1961 que a primeira “Pílula”, *Enovid* (150 mg mestranol + 9,85 mg noretinodrel), foi aprovada pelo FDA (USA) (Levin et al., 2017). A introdução desse método contraceptivo na população brasileira se dá desde o começo da década de 60, quando em uma época onde a preocupação pela superpopulação assombrava o Brasil e o mundo em meio a Guerra Fria. A partir desse período, pode-se observar

uma grande redução na taxa de natalidade brasileira (PEDRO, 2003; LEVIN et al., 2017).

No Brasil são encontradas três categorias de anticoncepcionais orais (ACO) (Figura 5), sendo a categoria de combinadas composta por três subcategorias.

Figura 5 - Tipos de anticoncepcionais orais ofertados no Brasil



Fonte: Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico, Ministério da Saúde.

Quando se fala em ACO do tipo combinadas monofásicas, são comprimidos que apresentam doses de hormônios esteroides constantes por 21 ou 22 comprimidos e pausa de 7 dias; já as bifásicas e trifásicas apresentam, respectivamente, dois ou três tipos de doses de hormônios esteroides oscilando conforme durante o ciclo menstrual. Quanto às minipílulas, elas apresentam apenas a presença de progesterona, sem a presença do hormônio sintético similar à ação do estrogênio (BRASIL, 2002). Na tabela 5 são apresentados alguns dos anticoncepcionais orais mais utilizados no Brasil, sua composição e tipo de composição.

Existem três mecanismos de ação atribuídos aos anticoncepcionais orais: inibição da ovulação; inibição do desenvolvimento endometrial, tornando a nidacão

inviável, implantação do óvulo fecundado a parede endometrial; secreção de muco cervical mais espesso (BRASIL, 2002; HEE et al., 2012).

Tabela 3 - Anticoncepcionais orais mais utilizados no Brasil

| NOME | COMPOSIÇÃO | TIPO |
|--------------------|---|------|
| Allestra 20 | 75 µg gestodeno + 20 µg etinilestradiol | CM |
| Allestra 30 | 75 µg gestodeno + 30 µg etinilestradiol | CM |
| Belara | 2 mg acetato de clormadinona + 0,03 mg etinilestradiol | CM |
| Cezarette | 75 µg desogestrel | MP |
| Ciclo 21 | 0,15 mg levonorgestrel + 0,03 mg etinilestradiol | CM |
| Diane 35 | 2 mg acetato de ciproterona + 0,03 mg etinilestradiol | CM |
| Diminut | 75 µg gestodeno + 20 µg etinilestradiol | CM |
| Elani | 3 mg drospirenona + 0,03 mg etinilestradiol | CM |
| Iumi | 3 mg drospirenona + 0,02 mg etinilestradiol | CM |
| Level | 0,10 mg levonorgestrel + 0,02 mg etinilestradiol | CM |
| Mercilon | 150 µg desogestrel + 20 µg etinilestradiol | CM |
| Microvlar | 0,15 mg levonorgestrel + 0,03 mg etinilestradiol | CM |
| Selene | 0,035 mg etinilestradiol + 2,0 mg acetato de ciproterona | CM |
| Stezza | 2,5 mg acetato de nomegestrol + 1,5 mg estradiol hemi-hidratado | CM |
| Siblima | 60 µg gestodeno + 15 µg de etinilestradiol | CM |
| Tamisa 20 | 75 µg gestodeno + 20 µg etinilestradiol | CM |
| Tamisa 30 | 75 µg gestodeno + 30 µg etinilestradiol | CM |
| Yaz | 3 mg drospirenona + 0,02 mg clatrato de etinilestradiol | CM |
| Yasmin | 3 mg drospirenona + 0,03 mg etinilestradiol | CM |

Nota: **CM:** combinado monofásico; **MP:** minipílula; **µg** (mcg): micrograma.
Fonte: elaborada pelos autores.

De uma forma geral, os fármacos utilizados para contracepção na forma oral apresentam alguns efeitos adversos leves como alterações de humor; náuseas, vômitos e mal-estar gástrico; cefaleia; tonteira; mastalgia, dores nas mamas; sangramento intermenstrual; cloasma (melasma), manchas escuras no rosto; podendo chegar aos mais graves, tais quais: acidente vascular cerebral (AVC); infarto agudo do miocárdio (IAM); trombose venal profunda (TVP) (BRASIL, 2002; HEE et al., 2012).

3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas entre fármacos antiepilépticos e contraceptivos orais são amplamente discutidas. Kenyon (1972) descreveu um relato de caso onde uma paciente fazendo uso de medicamentos para epilepsia e contraceptivo oral apresentou gestação durante o período de uso dos medicamentos. Em um período, onde se considerava virtualmente impossível engravidar durante o uso de contraceptivos orais (KENYON, 1972).

Baseado no metabolismo desses fármacos, principalmente a carbamazepina, foi o que auxiliou na descoberta dos dois mecanismos em que ocorrem a interação entre os fármacos (CRAWFORD, 2002). A metabolização dos fármacos antiepilépticos é via hepática, como já descrito anteriormente, utilizando as enzimas do complexo citocromo P450, mais especificamente a isoenzima CYP 3A4, que também é utilizada pelos contraceptivos orais, principalmente o composto estrogênico presente (CRAWFORD, 2002; BRODIE et al., 2013). Apesar disso, a magnitude da interação entre ambos os fármacos varia de acordo com a dose e qual o tipo de antiepiléptico (PERUCCA, 2005).

Como a já mencionado anteriormente (seção FÁRMACOS), os três fármacos abordados são indutores dessa isoenzima CYP 3A4, causando assim, um aumento da velocidade de hidroxilação dos estrogênios presentes nos contraceptivos orais, causando assim, sua inativação, além da diminuição da concentração plasmática desses medicamentos, fazendo com que os medicamentos não atinjam suas concentrações terapêuticas (CRAWFORD, 2002).

Tabela 4 - Interações medicamentosas dos antiepilépticos Carbamazepina, Oxcarbazepina e Topiramato sobre outros fármacos

| FÁRMACOS | INDUZEM A METABOLIZAÇÃO | INIBEM A METABOLIZAÇÃO |
|-----------------|---|--------------------------------|
| Carbamazepina | Antipirina, Clozapina, Corticosteroides, Ciclosporina, Desipramina, Digital, Doxiciclina, | Furosemida, Lítio, Fluvoxamina |

| | | |
|---------------|---|----------|
| | Flufenazina, Haloperidol, Itraconazol, Nicardipina, Nifedipina, Nortriptilina, Contraceptivos orais, Oxiacetan, Propranolol, Teofilina, Varfarina | |
| Oxcarbazepina | Contraceptivos orais, Di-hidroxi-piridina | - |
| Topiramato | Contraceptivos orais | Digoxina |

Fonte: elaborada pelos autores.

A carbamazepina apresenta uma capacidade indutora elevada, principalmente por induzir mais de uma família de isoenzimas CYP, sendo elas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4. Por conta de afetar tantas isoenzimas, ela interfere no metabolismo de diversos fármacos. Ela afeta diretamente a concentração de levonorgestrel e etinilestradiol, ambos presentes nos ACO mais utilizados pelas pacientes no Brasil. (CRAWFORD, 2020; BRODIE et al., 2013; REIMERS et al., 2015).

Quanto a oxcarbazepina, inicialmente, elaborou-se a hipótese de que, por apresentar baixa indução as isoenzimas CYP3A4 e não ser tão metabolizada por outras isoenzimas, ela não apresentaria reduções significativas em compostos dos ACO. Contudo, alguns estudos demonstraram que ela apresenta uma indução similar a carbamazepina, através da CYP3A4 e glucoronil transferase (GT) e reduz significativamente as concentrações plasmáticas do estrogênio e progesterona (CRAWFORD, 2002; PERUCCA, 2005; REIMERS et al., 2015).

O topiramato foi descrito como a oxcarbazepina por muito tempo, baixo potencial de indução ou até fármaco não-indutor, quando muito estudos comprovaram que sua indução era dose-dependente, conforme a dose de topiramato subia, aumentava a indução sobre a isoenzima, afetando assim, a concentração plasmática de etinilestradiol, quando do uso de doses acima de 200 mg de topiramato (PERUCCA, 2005; BRODIE et al., 2013; REIMERS et al., 2015).

A indução enzimática desses fármacos não acontece de forma irreversível. A parada da indução enzimática é o processo onde ocorre a interrupção da indução da

enzima em questão. Essa situação apresenta dois fatores que interferem diretamente na parada da indução enzimática, sendo o tempo de meia-vida do fármaco (tempo onde o fármaco tem sua concentração reduzida a metade) e a velocidade de degradação da enzima utilizada. Alguns estudos revelaram que a retomada do padrão enzimático antes da indução pode demorar algumas semanas, quanto a carbamazepina, os modelos farmacocinéticos descritos em 1994 por Schaffler e colaboradores, demonstraram um tempo de meia-vida de parada de indução enzimática de 4 dias, aproximadamente. (BRODIE et al., 2013).

4 CONCLUSÕES

O estudo de interações medicamentosas é importante, não apenas em nível de desenvolvimento de novos fármacos, mas após a implementação dos mesmos no mercado é necessário realizar a farmacovigilância de maneira cuidadosa.

Após tantas evidências relacionadas às interações relevantes no uso concomitante de antiepiléticos e anticoncepcionais orais e a grande dificuldade de parada de ambas as classes de medicamentos, principalmente quanto aos antiepiléticos, resta ao profissional da saúde a responsabilidade de informar sobre a possibilidade de interação e modificação do perfil terapêutico dos medicamentos, recomendando também a utilização de métodos complementares de contracepção.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico/Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica de Saúde da Mulher.** 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Portaria nº 17, de 21 de junho de 2018. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia.** Brasília, 2018.

BRODIE, Martin J. et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? **Epilepsia**, v. 54, n. 1, p. 11-27, 2012.

CONTRACEPTIVES Clearance. **Clinical and Translational Science**, v. 11, n. 3, p. 251-260, 2017.

CRAWFORD, Pamela. Interactions Between Antiepileptic Drugs and Hormonal Contraception. **Cns Drugs**, v. 16, n. 4, p. 263-272, 2002.

EPILEPSY: a public health imperative. Geneva: World Health Organization, 2019.

GUERREIRO, Carlos A. M. História do surgimento e desenvolvimento das drogas antiepilépticas. **Journal of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, v. 12, n. 11, p. 18-21, 2006.

GUERREIRO, Carlos A. M. Epilepsy: is there hope? **Indian Journal of Medical Research**, v. 144, n. 5, p. 657-660, 2016.

GILMAN, Goodman e. Neurofarmacologia: tratamento farmacológico das epilepsias. In: GILMAN, Goodman e. **Manual de Farmacologia e Terapêutica**. 2.ed. New York: Mc Graw Hill, 2015. Cap. 21. p. 344-361.

HEE, Lene; KETTNER, Laura Ozer; VEJTORP, Mogens. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. **Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica**, v. 92, n. 2, p. 125-136, 2012.

KENYON, T.E. Unplanned pregnancy in an epileptic. **BMJ**, 1972; n.1. p.686-687.

LEVIN, Ellis R.; VITEK, Wendy S.; HAMMES, Stephen R. Estrogens, Progestins, and the Female Reproductive Tract. In: GILMAN, Goodman e. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13.ed. New York: Mc Graw Hill, 2017. Cap. 44. p. 804-831.

LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. **Topiramate**. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548632/>. Acesso em: 30 jul. 2020.

MAAN, J.S., DUONG, T.v.H., SAADABADI, A. **Carbamazepine**. In: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls, jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482455/>. Acesso em: 14 jul. 2020.

NIU, Jin; STRAUBINGER, Robert M.; MAGER, Donald E. Pharmacodynamic Drug–Drug Interactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 105, n. 6, p. 1395-1406, 2019.

PEDRO, Joana Maria. A experiência com contraceptivos no Brasil: uma questão de geração. **Revista Brasileira de História**, v. 23, n. 45, p. 239-260, 2003.

PERUCCA, Emilio. Interactions Between Antiepileptic Drugs and Hormonal Contraception. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 3, n. 61, p. 246-255, 2005.

PREUSS, C.V.; RANDHAWA, G; WY, T.J.P. et al. **Oxcarbazepine**. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482313/>. Acesso em: 15 abr. 2020.

REIMERS, Arne; BRODTKORB, Eylert; SABERS, Anne. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: clinical and mechanistic considerations. **Seizure**, v. 28, p. 66-70, 2015.

YACUBIAN, D. E. M. T. **Eficácia e Efeitos Adversos dos Fármacos Antiepilépticos**, 2017.

ZHANG, N. et al. Role of CYP3A in Oral Contraceptives Clearance. **Clinical and translational science**, v. 11, n.3, 2018. p.251–260. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cts.12499>