

**ALEXANDRE DE SOUZA VIOLA**

---

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM USUÁRIAS E  
EX-USUÁRIAS DO CONTRACEPTIVO INJETÁVEL COM  
ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO**

---

**Tese de Doutorado**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES**

**Unicamp  
2011**



---

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**Faculdade de Ciências Médicas**

---

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM USUÁRIAS E  
EX-USUÁRIAS DO CONTRACEPTIVO INJETÁVEL COM  
ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO**

---

**ALEXANDRE DE SOUZA VIOLA**

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção de título de Doutor em Ciências da Saúde, área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica, sob a orientação do Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes.

**Campinas, 2011**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

V811d Viola, Alexandre de Souza, 1973 -  
Densidade mineral óssea em usuárias e ex-usuárias  
do contraceptivo injetável com acetato de  
medroxiprogesterona de depósito. / Alexandre de Souza  
Viola. -- Campinas, SP: [s.n.], 2011.

Orientador: Luis Guillermo Bahamondes  
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Densidade óssea. 2. Acetato de  
medroxiprogesterona. 3. Anticoncepção. I. Bahamondes,  
Luiz Guillermo. II. Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Bone mineral density in users or ex-users of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate

**Palavra-chave em inglês:**

Bone density  
Medroxyprogesterone acetate  
Contraception

**Área de concentração:** Fisiopatologia Ginecológica

**Titulação:** Doutor em Ciências da Saúde

**Banca examinadora:**

Luiz Guilherme Bahamondes [Orientador]  
Ilza Maria Urbano Monteiro  
Cristina Laguna Benetti Pinto  
Nilson Roberto de Melo  
Cristina Aparecida Falbo Guazzelli

**Data da defesa:** 06-12-2011

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências da Saúde

**Diagramação e arte-final:** Assessoria Técnica do CAISM (ASTECC)

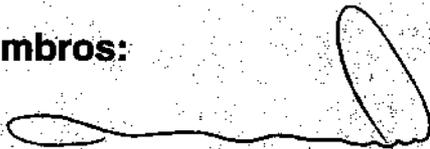
# BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: ALEXANDRE DE SOUZA VIOLA

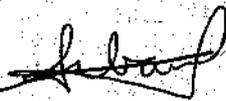
Orientador: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

## Membros:

1.



2.



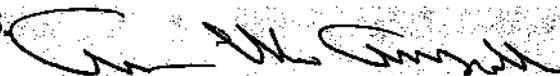
3.



4.

Nelson Roberto de Melo

5.



Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

---

Data: 06/12/2011

---

## ***Dedico este trabalho...***

*Ao meu orientador, Prof. Dr. Luis Bahamondes,  
exemplo de pessoa, de professor e de pesquisador.*

*E a toda comunidade científica,  
que certamente fará bom uso destes resultados...*

# Agradecimentos

---

Ao *Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes*, meu orientador, por todo estímulo e ajuda na realização desta pesquisa.

À *Profa. Dra. Ilza Maria Urbano Monteiro*, por estar ao meu lado nesta jornada da Pós-Graduação e por sua contribuição na confecção deste trabalho.

Ao *Profa. Dra. Arlete Maria dos Santos Fernandes*, pelas valiosas sugestões neste trabalho.

À enfermeira *Sara Castro do CEMICAMP*, por ter sido meus olhos, braços e pernas no ambulatório, e cujo trabalho foi fundamental para a concretização deste sonho.

Às enfermeiras do CEMICAMP, *Creuza Hidalgo Regina, Maria Cecília Monteiro Dantas, Maria Margarete Hidalgo, Marina Vilarroel, Nádia Marchi e Ximena Arce*, pela colaboração na realização deste estudo.

À técnica de enfermagem *Kátia Lamberti do Centro Médico São Mateus em Vinhedo*, por ter contribuído na digitação e organização do banco de dados.

À *Adriana Barros e Lusía Helena E. A. de Oliveira* pela amizade e ajuda durante a realização deste estudo.

Às auxiliares de enfermagem *Laís, Edite e Eliane*, pela ajuda no atendimento às pacientes.

À estatística, *Sirlei Siani Moraes*, por ser sempre tão disponível, simpática e eficiente na análise dos dados.

A toda equipe da ASTEC, pela competência e disponibilidade durante a realização deste estudo.

Às *mulheres* cujos dados utilizei e sem as quais nada disso seria possível.

## *Em especial...*

A toda *minha família* pelo apoio, em especial á minha esposa Carolina e meus filhos Lucas e Rafaela, que cederam parte dos momentos de convívio familiar para que eu pudesse completar esta carreira.

E, principalmente a DEUS em Cristo Jesus, por me dar a oportunidade de exercer com primazia o Dom que me Deu... Ser Médico!!!

“Há muitas **bênçãos** para o **homem** que **ama** e **obedece** ao Senhor, andando **sempre** nos seus caminhos.

Seu **trabalho renderá muito**, e em **todas** as áreas da **sua vida será feliz**. Sua **esposa** será uma fonte de **alegria** para ele, seus **filhos** serão **fortes** e cheios de **saúde** como uma oliveira nova, reunidos à volta da mesa.

Esta é a **bênção que o Senhor** dá ao **homem** que o ama e obedece aos seus **mandamentos**. Que o Senhor abençoe a você lá do Santo lugar onde vive.”

*(Salmo 128)*

# Sumário

---

Símbolos, Siglas e Abreviaturas .....	ix
Resumo .....	x
Summary .....	xii
1. Introdução .....	14
2. Objetivos .....	22
2.1. Objetivo Geral.....	22
2.2. Objetivos Específicos .....	22
3. Sujeitos e Método .....	23
3.1. Desenho de estudo .....	23
3.2. Tamanho da amostra .....	23
3.3. Variáveis.....	24
3.3.1. Variáveis independentes .....	24
3.3.2. Variável dependente.....	25
3.3.3. Variáveis de controle .....	25
3.4. Seleção das mulheres .....	28
3.4.1. Critérios de inclusão .....	28
3.4.2. Critérios de exclusão .....	29
3.5. Técnicas, testes e/ou exames.....	29
3.6. Instrumento de coleta de dados .....	29
3.7. Coleta de dados .....	30
3.8. Critérios para descontinuação.....	30
3.9. Controle de qualidade .....	30
3.10. Processamento e análise de dados.....	31
4. Publicações.....	32
4.1. Artigo 1 .....	33
4.2. Artigo 2 .....	39
5. Discussão.....	46
6. Conclusões.....	53
7. Referências Bibliográficas.....	54
8. Anexos .....	62
8.1. Anexo 1 – Lista de Verificação.....	62
8.2. Anexo 2 – Instrumento (Formulário/questionário).....	63
8.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	65
8.4. Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Controle .....	67

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

---

**ACO** – Anticoncepcional combinado oral

**AMP-D** – Acetato de medroxiprogesterona de depósito

**CAISM** – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

**DIU** – Dispositivo intrauterino

**DMO** – Densidade mineral óssea

**DP** – Desvio padrão

**DXA** – *Double X – Ray Absorptiometry*

**USFDA** – *United States Food and Drugs Administration*

**IMC** – Índice de massa corpórea

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**SXA** – *Single X - Ray Absorptiometry*

**TH** – Terapia Hormonal

**UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas

# Resumo

---

**Objetivos:** Avaliar a densidade mineral óssea (DMO) em usuárias por pelo menos um ano e ex-usuárias na pós-menopausa do contraceptivo injetável com acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D). **Sujeitos e métodos:** Foram realizados dois estudos, ambos de corte transversal com usuárias atuais em idade reprodutiva de AMP-D e outro com mulheres na pós-menopausa que usaram AMP-D até a menopausa. Cada usuária foi comparada com uma mulher nunca usuária de AMP-D, da mesma idade ( $\pm 1$ ) e mesmo índice de massa corporal ( $\text{kg/m}^2$ ) ( $\pm 1$ ). Nelas, foram medidas a DMO nas porções distal e ultradistal do rádio do antebraço não dominante pela técnica de DXA (*double X-ray absorptiometry*). No primeiro estudo foram incorporadas 232 mulheres usuárias do AMP-D e igual número que usavam dispositivo intrauterino (DIU) TCU380A como grupo de controle. As mulheres foram divididas em 5 grupos (1-5) de acordo com o tempo de uso do AMPD: 1-3; 4-6; 7-9; 10-12 e 13-15 anos, respectivamente. No segundo estudo foram incorporadas 79 mulheres com até 5 anos desde a menopausa, sendo 24 ex-usuárias de AMP-D até a menopausa e 55 ex-usuárias de DIU TCU380A também até a menopausa e que tinham avaliado previamente a DMO aos 1-2 e 3 anos após a menopausa. **Resultados:** No primeiro estudo, a média da idade ( $\pm$  EPM) das usuárias de AMP-D e DIU foi  $38,3 \pm 0,5$  e  $38,1 \pm 0,57$  anos e a média do IMC (índice de massa corporal)

(kg/m<sup>2</sup>) ( $\pm$  EPM) foi de 26,4 $\pm$ 0,3 e 26,3 $\pm$ 0,3 (kg/m<sup>2</sup>) para cada grupo, respectivamente. As usuárias de ambos os grupos com pouco tempo de uso dos métodos eram mais jovens que aquelas que os usavam por longo período de tempo, e ambos os grupos apresentavam menor IMC nos primeiros 5 anos de uso. Paridade, cor, prática de atividade física manualmente foram significativamente maiores no grupo das usuárias de DIU ( $p < 0,053$ ,  $p < 0,040$  e  $p < 0,012$ ), e o ato de lavar roupas, nas usuárias de AMP-D ( $p < 0,025$ ). Os outros dados sociodemográficos, antropométricos e obstétricos não apresentaram diferenças significantes. As médias da DMO nas regiões distal e ultradistal do rádio foram similares entre as usuárias de AMP-D e DIU, exceto nas usuárias de AMP-D com mais de 13 anos de uso, e que apresentaram DMO significativamente menor ( $p < 0,041$  e  $0,042$ , respectivamente). Houve relação direta nos dois grupos entre a DMO e o IMC (kg/m<sup>2</sup>) e relação inversa entre DMO e idade, nas regiões distal e ultradistal do rádio. No segundo estudo, o tempo de uso de ambos contraceptivos foi de 9,4  $\pm$  3,8 e 14,7  $\pm$  6,2 anos para o AMP-D e DIU, respectivamente. A DMO na região distal nos anos 1; 2-3 e 5-6 após a menopausa foi de 0,426 e 0,445; 0,421 e 0,434 e 0,437 e 0,427 nas usuárias de AMP-D e DIU, respectivamente. Na região ultradistal os valores foram: 0,350 e 0,380; 0,360 e 0,367 e 0,388 e 0,373, respectivamente, todos sem significância estatística. **Conclusão:** Não foi detectado efeito deletério na DMO do antebraço nas usuárias de AMP-D, com exceção daquelas que o usaram por mais de 13 anos, ou ex-usuárias de AMP-D que estavam na pós-menopausa, quando comparadas às usuárias de DIU. Também foi observada uma relação direta entre DMO e IMC (kg/m<sup>2</sup>) e indireta entre DMO e idade. **Palavras-chave:** Densidade Mineral Óssea, acetato de medroxiprogesterona de depósito, tempo de uso, idade reprodutiva, contracepção.

# Summary

---

**Objectives:** Assess bone mineral density (BMD) in users for at least a year and ex-users in injectable contraceptive postmenopausal with medroxyprogesterone acetate depot (DMPA). **Subjects and methods:** Two studies have been conducted, both transversal cutting with current users of reproductive age of DMPA and another with postmenopausal women who have used DMPA until menopause. Each user was compared with a woman never using DMPA, the same age ( $\pm 1$ ) and the same body mass index ( $^2\text{kg/m}$ ) ( $\pm 1$ ). In them, were measures the DMO in distal portion and ultra-distal of non-dominant forearm radio technique by DXA (*double X-ray absorptiometry*). In the first study were incorporated into 232 women users of DMPA and an equal number who used intrauterine device (IUD) TCU380A as control group. Women were divided into 5 groups (1-5) in accordance with the usage time of DMPA: 1 -3; 4-6; 7-9; 10-12 and 13-15 years, respectively. In the second study were incorporated into 79 women with up to 5 years since menopause, being 24 ex-users of DMPA until menopause and 55 ex-users IUD TCU380A also until menopause and who had previously evaluated the DMO to 1-2 and 3 years after menopause. **Results:** in the first study, the average age ( $\pm$  EPM) of users of DMPA and IUD was 38.1 and 38.3  $\pm 0.5 \pm 0.57$  years and average BMI (body mass index) ( $\text{kg/m}^2$ ) ( $\pm$  EPM) was 0.3  $\pm \pm 26.3$  and 26.4 0.3 ( $\text{kg/m}^2$ ) for each group, respectively.

The users of both groups with little time using the methods were younger than those who used over a long period of time, and both groups had lower BMI in the first 5 years of use. Parity, color, physical activity practice manually were significantly higher in the Group of IUD users ( $p < 0.053$ ,  $p < 0.040$  and  $p < 0.012$ ), and the Act of washing clothes, in the users of DMPA ( $p < 0.025$ ). The other demographic and anthropometric data partners did not show significant differences obstetric. The average of the DMO in the distal region of the ultra-distal and radio were similar between the users of DMPA and IUD users, except for DMPA with more than 13 years of use with DMO had significantly lower ( $p < 0.041$  and  $0.042$ , respectively). There was no direct relation in two groups between the DMO and the BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and inverse relationship between DMO and age, in the region and distal radio ultra-distal. In second study, the time using both contraceptives was  $9.4 \pm 3.8$  and  $14.7 \pm 6.2$  years for DMPA and IUD, respectively. The DMO in distal region in the years 1; 2-3 and 5-6 after menopause was 0.426 and 0.445; 0.434 and 0.421 and 0.437 and requirements in 0.427 DMPA and IUD, respectively. In the ultra-distal region the figures were: 0.350 and 0.380; 0.360 and 0.367 and 0.388 0.373, respectively, and all without statistical significance. **Conclusion:** No deleterious effects on the DMO requirements in forearm DMPA, with the exception of those who have used for over 13 years, or DMPA ex-users were in post-menopausal women, compared the IUD users. Also we see a direct relationship between the DMO and BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and indirectly between DMO and age.

**Keywords:** Bone Mineral density, depot medroxyprogesterone acetate, age, reproductive age, contraception.

# 1. Introdução

---

A osteoporose é uma doença crônico-degenerativa, multifatorial, assintomática e evolutiva, caracterizada pela perda óssea progressiva no organismo e por estar relacionada com o aumento da expectativa de vida da população idosa e que se transformou em um grave problema de saúde pública, principalmente pelo aumento da sua prevalência, chegando a 14 milhões de norte-americanos em 2020 (1), alta morbidade e alto custo anual de tratamento, o qual nos Estados Unidos chega a cerca de 10 bilhões de dólares por ano (2).

No Brasil, não havia dados relativos ou absolutos da sua incidência, porém um estudo multicêntrico realizado em 1995 e publicado no ano de 2000, chamado “Osteoporose – Brasil Ano 2000”, coordenado pelo Plano Nacional de Educação e Controle das Doenças Reumáticas (PNECDOR), teve como objetivo verificar o estado atual de conhecimento do médico brasileiro, não especialista, em relação aos procedimentos básicos essenciais para o diagnóstico precoce, tratamento e prevenção da osteoporose, entre outros, e concluíram que o profissional médico estava despreparado e que somente os hospitais universitários estavam adequadamente organizados para atender esta população (3).

Em 2009, Martin et al. (4). publicaram um estudo com 54.369 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, através de um inquérito telefônico (VIGITEL), nas capitais brasileiras e no Distrito Federal, em 2006, e encontram uma prevalência de 7% em mulheres com idade igual ou superior a 45 anos, com osteoporose autorreferida, ou seja com diagnóstico médico (4).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a osteoporose é definida como *doença sistêmica caracterizada pela diminuição da massa óssea e deteriorização da microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente fragilidade e susceptibilidade a fraturas* (5). Segundo uma definição mais recente do *National Institute of Health* (6), a osteoporose é *uma desordem esquelética caracterizada pela força óssea comprometida que predispõe a um risco aumentado de fraturas*.

Independentemente da definição, a osteoporose é resultante do desequilíbrio entre reabsorção e formação óssea. Os dois fatores mais importantes na gênese da osteoporose são a idade avançada e a falência gonadal (7). A partir da 4ª e 5ª décadas da vida, tanto homens quanto mulheres têm perda óssea de 0,3% a 0,5% ao ano, chegando a 10% nas mulheres na menopausa (7).

A reestruturação óssea é um processo contínuo de reabsorção do osso pelos osteoclastos e formação óssea pelos osteoblastos. Em adultos, aproximadamente 25% do osso trabecular é reabsorvido por ano enquanto que apenas 3% do osso cortical é reabsorvido (7).

Há quatro fases do remodelamento ósseo: a ativação é a primeira fase, na qual os pró-osteoclastos são estimulados e diferenciados, sob a ação de

várias citocinas e fatores de crescimento, em osteoclastos maduros. A segunda fase é a reabsorção, na qual os osteoclastos ativados escavam uma cavidade na superfície óssea. Os osteoclastos secretam uma substância ácida que dissolve, digere e absorve a matriz orgânica e mineral do osso antigo. A terceira é a fase de reversão na qual uma camada de “cimento” é depositada. A última é a fase de formação, na qual os osteoblastos sintetizam novo colágeno, preenchendo a cavidade de reabsorção (8, 9).

Os mecanismos de perda óssea estão associados a fatores não modificáveis como raça, idade e *status* hormonal e com os modificáveis como dieta, atividade física e uso de terapia hormonal. Por exemplo, a idade, quando há uma diminuição dos osteoblastos; enquanto que na falência da função gonadal há um aumento dos osteoclastos (7).

O diagnóstico desta patologia é feito, geralmente, através da medida da densidade mineral óssea (DMO), por técnicas de raios-X ou de ultrassom e constitui um indicador da massa óssea do corpo. A DMO é avaliada pela incidência de um feixe de radiação, que é atenuado pelo osso, formando uma imagem projetada bidimensional, que corresponde à densidade da área óssea (10).

As técnicas para mensurar a DMO têm aberto caminho para o diagnóstico da osteoporose, mas também têm permitido fazer definições mais exatas nas suas etapas precoces. Quantitativamente, até um desvio padrão (DP) abaixo da média da DMO é considerado normal pela OMS (5). A osteopenia é definida como DMO entre 1DP e 2,5DP abaixo da média de uma pessoa adulta jovem.

Já a osteoporose é definida por DMO inferior a 2,5DP (5). Entretanto, estes valores têm sido criticados por muitos autores, já que se tem observado que há aumento do risco de fraturas a partir de um DP abaixo da média (11).

Além da idade avançada e falência da função gonadal, a DMO também depende de outros fatores associados que podem acometer a mulher durante a vida reprodutiva ou na pós-menopausa. Um deles é o uso de anticoncepcionais hormonais, cuja influência no resultado da DMO ainda é controversa, ou seja, há dúvidas se a utilização pode ou não diminuir seus valores.

Os métodos anticoncepcionais (MACs) hormonais são muito utilizados devido à alta eficácia (12), porém ao diminuírem os níveis séricos de estradiol ( $E_2$ ), simulando um ambiente hipoestrogênico, semelhante à menopausa, podem potencialmente elevar alguns riscos, como perda óssea e risco de fraturas, já que são usados por um período muito prolongado e/ou em uma fase na qual ainda pode estar havendo a formação do pico de massa óssea. E uma interferência no pico de massa óssea ou a sua perda precoce poderiam resultar em osteoporose no futuro (12).

O estrogênio é um fator de equilíbrio para a reabsorção e formação dos ossos (7, 8, 13). O hipoestrogenismo induz a uma acelerada remodelação do osso, quando a reabsorção ocorre mais rapidamente que a formação, levando à diminuição da DMO. Situação semelhante ao uso dos MACs são os outros estados hipoestrogênicos, como a amenorreia da lactação e a pós-menopausa, que estão associados com o declínio da DMO (14, 15).

Não há consenso com relação ao uso de MACs hormonais durante a vida reprodutiva e sua possível influência sobre a DMO durante o uso ou após a interrupção do mesmo (WHO, 2005). Dentre os MACs hormonais injetáveis, o acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) é o contraceptivo mais estudado em relação aos seus efeitos na DMO. Esta preocupação com o efeito hipoestrogênico do AMP-D e a diminuição da DMO iniciou-se após a aprovação do uso desta medicação pelo FDA nos EUA (16, 17, 18).

Recentemente, este assunto voltou a ter importância após a resolução do *US Food and Drug Administration* (19) e do *United Kingdom Committee on the Safety of Medicines* (20) de colocar uma advertência quanto ao risco de perda óssea na bula do AMP-D. Após a introdução desta advertência (*Black Box*), a OMS promoveu um encontro com especialistas em Genebra, em 2005, para discussão do efeito do uso dos MACs hormonais, especialmente o AMP-D, sobre a DMO de usuárias. Neste encontro foi realizada uma revisão e produzido um documento/declaração sobre DMO e uso de MACs hormonais, em geral, e AMP-D em particular (21).

Os resultados dos estudos sobre uso do AMP-D e DMO são conflitantes. Quinze estudos de corte transversal avaliaram a DMO em mulheres adultas usuárias de AMP-D (22, 23, 24, 25, 17, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35) e dois estudos avaliaram adolescentes usuárias deste método (10, 25).

Estes estudos de corte transversal mostraram que o uso de AMP-D, geralmente, estava associado à diminuição da DMO, em média 0,5DP dos

valores da média da DMO das não usuárias. Porém, o estudo de Perrotti et al., (32), mostrou que o uso de AMP-D não afetou a DMO das usuárias e o estudo de Bahamondes et al. (27) mostrou que houve apenas diminuição na porção distal do rádio.

Sete estudos longitudinais foram realizados com usuárias de AMP-D (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42). Na maioria destes estudos foi observada uma diminuição da DMO (média de 1% ao ano). Dois estudos que avaliaram mulheres que estavam iniciando o uso de AMP-D mostraram uma perda maior, em torno de 2% a 3% ao ano (41, 42).

Também, no final de um ano de seguimento, foi observada diminuição de 0,5% (36) a 3,5% (42) da DMO na coluna vertebral e de 1,07 (36) a 2,8% (39) no quadril de usuárias de AMP-D. No final do segundo ano de seguimento, a DMO da coluna declinou 5,7% em um estudo (41) e 2,2% em outro (42).

Seis estudos longitudinais foram realizados com adolescentes e adultas jovens (com idade entre 11 e 21 anos) usuárias de AMP-D (43, 44, 45, 46, 47, 48). Após um ou dois anos de seguimento, foi observada diminuição significativa da DMO na coluna vertebral, quadril, colo femoral ou antebraço, tanto nas iniciantes quanto nas usuárias antigas de AMP-D, quando comparadas com não usuárias. A diferença entre usuárias e não usuárias foi de -2,29% a -12,61% na coluna, -1,62% no quadril, -4,5% no colo femoral e -0,15% no corpo todo. As mulheres que iniciaram o uso tiveram uma perda maior do que aquelas que já utilizavam o método (48).

Outro estudo mostrou que o uso de AMP-D, em mulheres com menos de 21 anos, estava associado à diminuição da DMO, especialmente em usuárias por um período maior de 15 anos, enquanto que as não usuárias apresentaram um aumento da DMO neste período (25).

Quanto ao efeito do AMP-D em mulheres na perimenopausa, foram realizados dois estudos de corte-transversal (29, 42) e um estudo longitudinal (49). Um dos estudos não encontrou diferenças significativas em usuárias e não usuárias de AMP-D (42). Os outros dois mostraram DMO significativamente inferior nas usuárias (29, 49).

Com relação à incidência de fraturas, quatro estudos avaliaram este risco em usuárias de AMP-D. Em um deles, foi realizado um estudo com 3.758 recrutas do exército dos Estados Unidos, sendo realizado ultrassom basal de calcâneo para avaliação da DMO e, após este exame, as mulheres foram submetidas a 8 semanas de treinamento. Foi observado um maior índice de fratura nas usuárias de AMP-D brancas e não hispânicas (RR=1,7, 95% IC 1,01-2,90), porém, os autores observaram que a diferença não foi significativa após o ajuste pela DMO basal e pelas variáveis confundidoras (50).

Outro estudo avaliou o risco de fraturas em mulheres com deficiência mental e usuárias de antiepiléticos, e foi observado um risco significativamente aumentado de fratura nas usuárias ou não de AMP-D (51).

Neste sentido, um estudo caso-controle realizado entre janeiro e dezembro de 2000 (52) observou que a idade média das mulheres usuárias de AMP-D e

DIU TCu 380 A que apresentaram fraturas foi ( $\pm$  DP)  $37,5\pm 17,0$  e  $43,0\pm 7,7$ , respectivamente (n=64,548). Eles observaram que o aumento do risco de fratura estava associado às usuárias de AMP-D [*odds ratio* (OR) 1,44, 95% intervalo de confiança (IC) 1,01-2,06].

É um estudo caso-controle (53) realizado no Reino Unido avaliou a relação entre a AMP-D e o risco de fratura. Os autores encontraram 11% de usuárias de AMP-D em 17.527 casos de fratura e 8% em 70.130 controles, ou seja, não usuárias de AMP-D.

Apesar da controvérsia entre o uso do AMP-D (54) e DMO, estes tipo de MACs injetáveis encaixam-se perfeitamente nas necessidades reprodutivas das mulheres e seu uso tem crescido, pois as mulheres têm aderido a este tratamento e, conseqüentemente, utilizam-no por vários anos.

Dessa forma, saber a consequência da diminuição da DMO em mulheres que tenham usado MACs injetáveis por longo tempo, especialmente AMP-D, é necessário para promover ações preventivas das reações adversas, como a osteoporose. Por outro lado, isto pode servir para oferecer uma boa orientação às usuárias e potenciais usuárias.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo Geral

Avaliar a DMO do antebraço em ex-usuárias após a menopausa e usuárias atuais do contraceptivo injetável AMP-D e comparar com um grupo de controle de usuárias e ex-usuárias de método anticoncepcional não hormonal (Dispositivo Intrauterino TCU380 A).

### 2.2. Objetivos Específicos

- **Primeiro estudo**

Comparar a DMO entre as usuárias do AMP-D com as usuárias de DIU TCU 380A em intervalos anuais de uso.

- **Segundo estudo**

Comparar a DMO do antebraço em ex-usuárias de AMP-D e DIU TCU 380A após 3-4 e 5 anos de menopausa.

## 3. Sujeitos e Método

---

### 3.1. Desenho de estudo

O estudo foi dividido em duas partes. Na primeira, foi realizado um estudo de corte transversal. Optou-se por este tipo de estudo, porque, embora a DMO fosse avaliada em diferentes momentos de uso, as mulheres submetidas a essa avaliação foram diferentes. Na segunda parte, realizou-se também um estudo de corte transversal com mulheres previamente analisadas e que foram novamente avaliadas dois anos após a primeira avaliação, assim aquelas que tinham avaliado a DMO com 1-2 anos de pós-menopausa foram avaliadas aos 3-4 anos após a menopausa e aquelas que previamente foram avaliadas aos 3 anos de pós-menopausa foram novamente avaliadas aos 5 anos após a menopausa.

### 3.2. Tamanho da amostra

O tamanho da amostra do primeiro estudo foi calculado baseando-se em um estudo de coorte prospectivo que avaliou a DMO em pacientes usuárias de AMP-D,

anticoncepcional combinado oral (ACO) e métodos não hormonais (controles pareados por idade, cor e índice de massa corporal [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]) por 24 meses (41). Este estudo avaliou 197 mulheres, sendo 86 usuárias de ACOs, 47 usuárias de AMP-D e 58 usuárias de métodos não hormonais, com as médias das diferenças para os valores basais de  $-3,24 \pm 1,07$  e de  $-2,64 \pm 0,95$  (controle).

Assumindo um alfa de 5% e um beta de 10%, foram estimadas 52 mulheres em cada intervalo de tempo de uso. Assim, este estudo deveria incluir no mínimo 183 usuárias de AMP-D e 183 usuárias de DIU TCU 380A (pareadas por idade ( $\pm 1$ ) e IMC ( $\pm 1$ ) e divididas em cinco grupos, com intervalo de tempo de uso da AMP-D como se segue: 1-3 anos de uso; 4-6 anos de uso; 7-9 anos de uso; 10-12 anos de uso; 13-15 anos de uso.

A amostra do segundo estudo originou-se das mulheres avaliadas em estudo anterior (55), quando havia sido avaliada a DMO em mulheres com até três anos de menopausa. Todas as mulheres deste estudo foram convocadas, porém 79 se apresentaram para participar deste novo estudo, sendo 24 usuárias de AMP-D e 55 usuárias de DIU TCU 380A.

### **3.3. Variáveis**

#### **3.3.1. Variáveis independentes**

- Tempo de uso do contraceptivo AMP-D 150mg (*Depo-Provera; Pfizer, São Paulo, Brasil*): período, em anos, desde o momento da primeira aplicação, até o momento da avaliação da DMO, referido na ficha de atenção do ambulatório; 1-3 anos de uso; 4-6 anos de uso; 7-9 anos

de uso; 10-12 anos de uso; 13-15 anos de uso. E no segundo estudo, 1 ano de pós-menopausa; 3 anos de pós-menopausa; 2-3 anos de pós-menopausa; 4-5 anos de pós-menopausa.

- Tempo de uso do DIU TCU 380 A (Optima; Ingeflex, São Paulo, Brasil) - período, em anos, desde o momento da inserção até o momento da avaliação da DMO, referido na ficha de atenção do ambulatório; 1-3 anos de uso; 4-6 anos de uso; 7-9 anos de uso; 10-12 anos de uso; 13-15 anos de uso. E no segundo estudo, 1 ano de pós-menopausa; 3 anos de pós-menopausa; 2-3 anos de pós-menopausa; 4-5 anos de pós-menopausa.
- Tipo de contraceptivo: método utilizado para evitar a gravidez no momento da avaliação da DMO – AMP-D ou DIU TCU 380A (Método anticoncepcional não hormonal).

### **3.3.2. Variável dependente**

- Densidade mineral óssea: relação entre o conteúdo mineral ósseo e a área do osso avaliada, expressa em  $\text{g/cm}^2$  (realizada uma única vez em diferentes tempos de uso do contraceptivo), medida com um equipamento de densitometria tipo double x-ray absorptiometry (DXA), Osteometer Redoure (Dinamarca). Normal,  $0,481 \text{ g/cm}^2$ ; Osteopenia, perda de massa óssea de 1DP; Osteoporose, perda de massa óssea inferior a 2,5 DP do valor médio de uma pessoa adulta jovem (WHO, 1994).

### **3.3.3. Variáveis de controle**

- Índice de massa corpórea: critério de avaliação do grau de obesidade de um indivíduo, calculado pelo pesquisador, resultado do valor do peso, em quilogramas, dividido pela altura, em metros, elevada ao

quadrado expressa em kg/m<sup>2</sup> - <20 abaixo do peso; 20-25 peso ideal; 26-30 sobrepeso; 31-35 obesidade moderada; ≥ 36 obesidade severa.

- Cor da pele: coloração da derme da mulher, classificada pelo pesquisador - branca ou não branca.
- Idade: tempo, em anos completos, transcorrido a partir da data de nascimento até a data da avaliação da DMO, referido pela mulher - 20 a 53 anos.
- Ocupação: atividade exercida fora ou dentro da casa, no momento da avaliação da DMO, referido pela mulher - sim ou não e tipo de atividade.
- Número de gestações: número de vezes que a mulher ficou grávida, referido por ela - Nuligesta: 0 gestações, Primigesta: 1 gestação, Secundigesta: 2 gestações; Tercigesta: 3 gestações; Multigesta: ≥4 gestações.
- Número de partos: número de partos, por via vaginal ou cesárea, referido pela mulher - Nulípara: 0 partos; Primípara: 1 parto; Secundípara: 2 partos; Tercípara: 3 partos; Multípara: ≥4 partos.
- Número de abortos: número de gestações terminadas antes de 22 semanas de idade gestacional, referido pela mulher- 1, 2, 3 ou ≥4 abortos.
- Idade da menarca: número de anos completos na ocasião da primeira menstruação, referido pela mulher- 8 a 15 anos.
- Tempo de amenorreia: tempo, em meses, em que a mulher não menstrua, segundo a data da última menstruação (DUM) até o momento da avaliação da DMO, referida pela mulher- 0 a 100 meses.
- Menstruação regular: período regular entre cada menstruação, entre 25 e 32 dias - sim ou não.

- Número de filhos que foram amamentados: quantidade de filhos que a mulher amamentou- 0 a 8 filhos.
- Tempo de amamentação exclusiva: lactação, sem suplementação alimentícia, obtido pela soma dos meses que cada filho só foi alimentado com leite materno, referido pela mulher- 1 a 30 meses.
- Tempo de amamentação parcial: definida como pelo menos um episódio de mamada ao peito por dia, expresso em número de meses, somado o período para cada filho, referido pela mulher- 1 a 30 meses.
- Peso: quantificação da unidade de volume de um corpo, expresso em quilogramas, medido em uma balança antropométrica Filizola- 40 a 120kg.
- Altura: dimensão do corpo, a partir do extremo inferior até o seu extremo superior, expressa em centímetros exatos, medido em escala antropométrica Filizola- 1,40 a 1,95 metro.
- Escolaridade: nível de aprendizado, ensino ou educação atingida, referido pela mulher - nenhuma, 1º grau completo, 1º grau incompleto, 2º grau completo, 2º grau incompleto, superior, outro.
- Hábito de fumar: é considerada tabagista a mulher que fuma pelo menos um cigarro por dia, no mínimo há um ano, referido pela mulher - sim ou não.
- Quantidade de cigarros: número de cigarros fumados por dia, referido pela mulher- 1 a 40 cigarros por dia.
- Atividade física: desenvolvimento de alguma atividade física regularmente, referido pela mulher - sim ou não e em caso afirmativo, especificar tipo de atividade desenvolvida.
- Lavagem de roupa manualmente: avaliado se a mulher lava qualquer quantidade de roupa manualmente, referido pela mulher - sim ou não.

- Hábito de tomar café: ingestão de pelo menos uma dose por dia de café (50 l/dia) há pelo menos um ano, referido pela mulher - 1 a 5 cafés por dia.
- Ingestão de bebida alcoólica: definida como ingestão semanal de pelo menos uma dose de bebida alcoólica (300ml), em um período mínimo de um ano, referido pela mulher-sim ou não.
- Uso de MAC hormonal prévio: último MAC hormonal, usado pela mulher antes da primeira aplicação do AMP-D ou da inserção do DIU TCU380A, referido pela mulher- nenhum, ACO injetável mensal.

### **3.4. Seleção das mulheres**

As mulheres do estudo foram recrutadas entre aquelas que frequentavam o Ambulatório de Planejamento Familiar, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), usuárias de AMP-D e usuárias de DIU TCU380A. As usuárias de AMP-D vieram no retorno agendado a cada 3 meses para receber a ampola do contraceptivo, e as usuárias de DIU TCU 380A vieram no retorno a cada 18 meses por agendamento prévio realizado na consulta anterior. Por ocasião destas visitas, foi oferecida a avaliação da DMO. As usuárias de AMP-D foram pareadas com as usuárias de DIU TCU 380A por idade ( $\pm 1$  ano) e IMC ( $\pm 1$ ) ao momento da avaliação da DMO.

#### **3.4.1. Critérios de inclusão**

- Usuárias de AMP-D por pelo menos um ano (4 doses);
- Uso de DIU TCU 380A (por pelo menos um ano).

### **3.4.2. Critérios de exclusão**

- Presença de gravidez e de lactação nos 12 meses prévios à entrada no estudo;
- Doenças crônicas como diabetes, falha renal, hiper ou hipoparatiroidismo, hiper ou hipotiroidismo, hepatite, câncer ou doença hipofisária;
- Uso de alguns medicamentos: cálcio, vitamina D, anticonvulsivantes, corticosteroides, diuréticos tiazídicos, hormônios tiroideanos.

### **3.5. Técnicas, testes e/ou exames**

No momento em que a mulher chegou ao Ambulatório foi feita a avaliação do peso e altura. Para isto foi usada uma balança e escala antropométrica marca Filizola.

Logo após foi avaliada a DMO no antebraço não dominante, medida com um equipamento de densitometria tipo *double x-ray absorptiometry* (DXA). Para realizar o procedimento, a mulher sentou-se numa cadeira próxima ao equipamento e colocou o antebraço no mesmo. O procedimento durou aproximadamente 45 segundos e foi realizado por uma enfermeira capacitada para tal.

### **3.6. Instrumento de coleta de dados**

A ficha de coleta de dados já foi utilizada em estudos prévios similares realizados no Ambulatório de Planejamento Familiar (Anexo I). No início deste estudo, essa ficha foi pré-testada novamente.

### **3.7. Coleta de dados**

As usuárias de AMP-D e do DIU TCu 380 A compareceram por livre demanda ao Ambulatório de Planejamento Familiar/ CAISM, UNICAMP. Naquele momento o pesquisador ou enfermeira convidava a mulher a participar do estudo, apresentando-lhe o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo III). Após a mulher aceitar participar do estudo, era aplicada a lista verificadora que continha todos os critérios de inclusão e exclusão (Anexo I). Posteriormente, foi aplicado o questionário (Anexo II) e avaliada a DMO.

### **3.8. Critérios para descontinuação**

Não se aplica, já que somente foram incluídas mulheres que aceitaram participar do estudo e a DMO foi avaliada uma única vez.

### **3.9. Controle de qualidade**

As pessoas que coletaram os dados no instrumento e que realizaram a DMO foram capacitadas para tal fim em estudos anteriores e, apesar da ficha de coleta de dados já ter sido usada em outros estudos, o instrumento foi novamente pré-testado.

Para realizar a medida do peso das mulheres, a balança Filizola foi calibrada a cada 12 meses. Para a determinação da DMO, o aparelho de DMO foi calibrado a cada dia, utilizando-se um fantasma fornecido pela empresa fabricante.

Quanto à coleta de dados, primeiramente foi observada a ficha para verificar se não havia dados faltantes. Os dados foram anotados na ficha e digitados duas vezes em planilha do programa Excel, e por dois operadores diferentes. Posteriormente os dados foram controlados na sua consistência, até a obtenção de um banco de dados limpos.

### **3.10. Processamento e análise de dados**

Os dados foram digitados em planilha do programa Excel e, em seguida, verificada sua consistência, foram encaminhados para análise estatística. A comparação entre os dados demográficos, antropométricos e obstétricos entre os grupos foram avaliadas pelo teste *t* de *Student* para amostras emparelhadas ou teste McNemar,  $\chi^2$ , teste de Wilcoxon, teste exato de Fisher ou Mann-Whitney, quando apropriado. Todos os dados foram apresentados como média  $\pm$  erro-padrão da média (EPM). O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

## 4. Publicações

---

### **Artigo 1**

Viola AS, Castro S, Marchi NM, Bahamondes MV, Viola CFM, Bahamondes L.  
Long-term assessment of forearm bone mineral density in postmenopausal.  
Contraception. 2011; 84: 122-27.

### **Artigo 2**

Viola AS, Castro S, Bahamondes MV, Fernandes A, Viola CFM, Bahamondes L.  
A cross-sectional study of the forearm bone mineral density in long-term current  
users of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate.  
Contraception. 2011; 84: e31-e37.



ELSEVIER

Contraception 84 (2011) 122–127

Contraception

Original research article

## Long-term assessment of forearm bone mineral density in postmenopausal former users of depot medroxyprogesterone acetate<sup>☆</sup>

Alexandre S. Viola, Sara Castro, Nadia M. Marchi, M. Valeria Bahamondes,  
Carolina F.M. Viola, Luis Bahamondes\*

*Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil  
National Institute of Hormones and Women's Health, Campinas, São Paulo, Brazil*

Received 1 November 2010; revised 4 November 2010; accepted 8 November 2010

### Abstract

**Background:** There are many controversies on the association between depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) and bone mineral density (BMD). This study reevaluated BMD in postmenopausal women who had used DMPA as a contraceptive until they reached menopause and compared them with non-users. BMD had previously been measured in these women either at 1 year or 2–3 years after menopause and was reassessed in these women 2 years later. Therefore, comparisons were made between the first and third years and between the second to third and fourth to fifth years after menopause.

**Study Design:** BMD was reevaluated using dual-energy X-ray absorptiometry at two parts of the non-dominant forearm up to 5 years after menopause in 79 women between 46 and 61 years old: 24 former DMPA users and 55 former copper intrauterine device (IUD) users.

**Results:** With respect to the former DMPA users, only the BMD measurement at the distal radius in the first year (mean±SEM, 0.425±0.017) was significantly higher than the third-year measurement (0.406±0.017) ( $p<.015$ ). No significant differences were found at the ultradistal radius. There were no significant differences between the groups of former DMPA and IUD users with respect to BMD measurements either at the distal radius or at the ultradistal radius. There was a direct relationship between higher body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and higher BMD at the distal radius between the first and third years. At the ultradistal radius, there was an indirect relationship between older age and lower BMD between the first and third years in both groups.

**Conclusions:** No statistically significant differences were found in forearm BMD measurements between postmenopausal women who had been long-term users of DMPA and those who had been long-term users of an IUD until menopause. Evaluation of BMD after the menopause showed slightly higher values in former DMPA users compared with non-users.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Bone mineral density; Depot medroxyprogesterone acetate; Menopause

### 1. Introduction

The injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) has been used by millions of women in more than 90 countries around the world since 1967 [1,2]. Despite its high efficacy, few contraindications and favor-

able side effect profile and non-contraceptive benefits [1–3], several studies have detected hypoestrogenism in users, with serum estradiol ( $\text{E}_2$ ) levels similar to those of postmenopausal women [4]. Since hypoestrogenism is the principal factor involved in promoting loss of bone mass in women, consequently leading to an increase in osteopenia, osteoporosis and bone fracture [5], DMPA use represents a cause for concern among health professionals [6].

Hypoestrogenism caused by DMPA occurs irrespective of the woman's age or body mass index (BMI;  $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Consequently, the main concern is about the use of DMPA by adolescents and women in the menopausal transition. In women younger than 20 years, these concerns focus

<sup>☆</sup> This study received partial financial support from the Brazilian National Research Council (CNPq) through Grant No. 573747/2008-3.

\* Corresponding author. Caixa Postal 6181, Campinas, São Paulo 13084-971, Brazil. Tel.: +55 19 3289 2856; fax: +55 19 3289 2440.

E-mail address: bahamond@caism.unicamp.br (L. Bahamondes).

on the fact that it is at this time that bone mass is acquired [7–9]. On the other hand, it was feared that women in the menopausal transition would enter menopause at a disadvantage compared with non-users because of the previous effect on bone mass caused by years of hypoestrogenism [10].

Due to the hypoestrogenism provoked by DMPA use [4], bone health is now a major concern with this contraceptive method, and controversies increased further after the United States Food and Drug Administration [11] and the United Kingdom Committee on the Safety of Medicines [12] added a black box warning to the DMPA package insert stating that this contraceptive may impair bone mineral density (BMD) in current users, although evidence is limited [13]. However, a Canadian consensus [14] established that “[c]andidates for injectable contraception should be informed that the use of DMPA is associated with a slight decrease in BMD, which is largely, if not completely, reversible. There should not be an absolute limit to the length of time that the DMPA contraceptive is used, regardless of the woman’s age. Monitoring BMD is not recommended among users of DMPA for contraceptive purposes.”

Despite evidence that use of DMPA reduces BMD, data on the effect of this contraceptive method on the most important bone indicator, fracture risk, are limited [15]. Furthermore, many publications have shown that following DMPA discontinuation, BMD reverts to values similar to those found in non-users of the method, both in adolescents [16,17] and adults [18,19]. Nevertheless, there is limited evidence on the subject and controversies persist regarding whether the low BMD and hypoestrogenism observed during DMPA use continue to affect BMD in the postmenopausal years after discontinuation of the method [20–22], although there appeared to be no effect when BMD was evaluated a few years after the menopause [23].

Previous data published by our group showed that in women who had used DMPA for periods of up to 10 years until reaching menopause, distal forearm BMD and ultradistal forearm BMD were similar to those of former users of a TCu380A intrauterine device (IUD), also used until menopause, when measured 1 or 2–3 years following discontinuation [24]. Due to the controversies surrounding this subject, the main objective of the present study was to reevaluate BMD in the same cohort of postmenopausal women who had used DMPA as a contraceptive method during their reproductive years until reaching menopause. An additional objective was to compare present BMD measurements with those of the same group of women who had been using a TCu380A IUD also until reaching menopause. In both groups of women, BMD had been measured previously either in the first or second to third years after menopause; the present study compared these findings with BMD measurements of these same women taken 2 years later (i.e., 3 or 4–5 years after menopause).

## 2. Materials and methods

This study is the continuation of a previous study [24] and was conducted at the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (Campinas, São Paulo, Brazil). The institutional review board approved the study, and all participants signed an informed consent form prior to their admission.

### 2.1. Volunteers

The study sample was composed of a study group consisting of former users of DMPA (Depo-Provera<sup>®</sup>, Pfizer, São Paulo, Brazil) and a group of former users of a TCu380A IUD (Optima<sup>®</sup>, Injeflex, São Paulo, Brazil). These subjects were women in whom forearm BMD had been evaluated during the first year or between the second and third years following menopause [24]. Two years after the first BMD assessment, all the women who participated in the previous study (36 former DMPA users and a group of 99 former IUD users) were invited to undergo further BMD evaluation during the third year or between the fourth and fifth years following menopause.

The inclusion criteria required all women to be postmenopausal and at least 40 years old. Women were excluded if they were taking calcium, vitamin D, anticonvulsants, corticosteroids, thiazide diuretics, drugs for the treatment of thyroid disease or hormone therapy for postmenopausal symptoms. Women with chronic diseases, such as diabetes mellitus, chronic renal failure, hyper- or hypothyroidism, hyper- or hypoparathyroidism, hepatitis, cancer and pituitary diseases, were also excluded.

Due to changes in lifestyle or the occurrence of disease, many of the women from the two original cohorts had to be excluded from the present study. In the group of former DMPA users, 12 women were not subjected to further BMD evaluation, in 10 cases because they were in use of thiazide diuretics for hypertension, drugs for the treatment of thyroid disease and/or hormone therapy for postmenopausal symptoms, while in the remaining 2 cases, the women could not be contacted. In the group of former IUD users, 44 women were not subjected to further BMD evaluation, in 37 cases because they were taking thiazide diuretics for hypertension, drugs for the treatment of thyroid disease and/or hormone therapy for postmenopausal symptoms, while in the remaining 7 cases, the women could not be contacted. Therefore, 24 former DMPA users and 55 former TCu380A IUD users were evaluated in the third year or between the fourth and fifth years after menopause.

At the time of the latest BMD assessment, the participants answered a questionnaire from which relevant data were extracted. Weight and height were measured and recorded prior to BMD measurement. In the group of former DMPA users, age at menopause was defined as the date of the first laboratory report showing FSH levels >40 mIU/mL; in the

former IUD users, in accordance with the date of the last menstrual period [24].

## 2.2. Definition of variables

BMD was the dependent variable and was defined as the ratio between bone mineral content ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) and the area of the bone measured. The independent variable was previous use of DMPA or the TCu380A IUD. Other variables considered for analysis included age at the time of the first BMD measurement, ethnicity, number of pregnancies and deliveries, duration of exclusive and partial breastfeeding, weight, height, BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), exercise habits, smoking habits and patterns of coffee and alcohol consumption.

## 2.3. Measurement of BMD

BMD was measured at the non-dominant forearm using dual-energy X-ray absorptiometry (DTX-200, Osteometer Meditech, Rodovre, Denmark). Two BMD measurements were taken for each woman: (1) at the distal radius (where the cortical bone predominates) at the point at which the radius is 8 mm from the ulna and (2) at the ultradistal radius near the articulation with the bones of the carpus (where the trabecular bone predominates).

## 2.4. Statistical analysis

The sociodemographic and anthropometric variables and BMD measurements were compared between the two groups using the  $\chi^2$  test, Student's *t* test, Fisher's exact test, the Mann–Whitney test and analysis of covariance, as appropriate. BMD values evaluated in the first year after the menopause were compared with values obtained in the third year of the menopause, while the values obtained between the second and third years after menopause were compared with those obtained between the fourth and fifth years of the menopause in the 24 former DMPA users and the 55 former TCu380A IUD users. Next, multiple linear regression analysis was performed to assess variables associated with BMD in DMPA and IUD users 1, 3, 2–3 and 4–5 years after the menopause. All data are presented as the mean $\pm$ SEM, and the significance was established at  $p<.005$ .

## 3. Results

Seventy-nine women between 46 and 61 years old were evaluated. The cohort of former DMPA users decreased from 36 women at the previous evaluation to 24 (66.7%) in the present study, while evaluation could only be performed in 55 (55.6%) of the original 99 former IUD users. Sociodemographic, anthropometric and obstetric characteristics of the two groups are presented in Table 1. The mean age of the former DMPA users was  $55.0\pm 0.8$  years, and that of the former IUD users was  $55.6\pm 0.5$  years. The mean age at menopause of the women in the DMPA group was  $49.7\pm 2.2$  years, compared with  $50.9\pm 2.5$  years for the women in the

Table 1  
Sociodemographic characteristics of former DMPA and IUD users

Variable	DMPA users ( <i>n</i> =24)	IUD users ( <i>n</i> =55)	<i>p</i> <sup>a</sup>
Age (years)	55.0 $\pm$ 0.8	55.6 $\pm$ 0.5	.499
Weight (kg)	68.9 $\pm$ 2.6	70.3 $\pm$ 2.0	.894
Height (cm)	149.6 $\pm$ 6.6	153.8 $\pm$ 0.8	.318
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	28.5 $\pm$ 1.2	29.5 $\pm$ 0.7	.365
No. of pregnancies	3.8 $\pm$ 0.4	2.8 $\pm$ 0.2	.007
No. of deliveries	3.3 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0.1	.008
Age at menopause (years)	50.6 $\pm$ 0.7	50.4 $\pm$ 0.4	.335
Years of contraceptive use	10.1 $\pm$ 1.1	17.8 $\pm$ 0.8	<.001
White women (%)	85.7	67.3	.111 <sup>b</sup>
Smokers (%)	20.8	21.8	>.999 <sup>b</sup>

Data are presented as mean $\pm$ SEM unless stated otherwise.

<sup>a</sup> Mann–Whitney non-parametric test.

<sup>b</sup>  $\chi^2$  Test.

IUD group. The mean duration of contraceptive use was  $10.1\pm 1.1$  years for the women in the DMPA group and was  $17.8\pm 0.8$  years for the women in the IUD group. There were no statistically significant differences between the two groups with respect to any of the variables evaluated, except for the number of years of contraceptive use, which was significantly higher in the group of IUD users ( $p<.001$ ).

There was no significant difference in BMD measurement between the former DMPA users and those who had used the IUD, either at the distal section or at the ultradistal section of the forearm. Mean BMD at the distal radius was  $0.425\pm 0.017$  in the former DMPA users, compared with  $0.445\pm 0.009$  in the former IUD users, 1 year following menopause. Three years after menopause, mean BMD was  $0.406\pm 0.017$  in the DMPA group and was  $0.434\pm 0.010$  in the IUD group. At 2–3 years after menopause, these figures were  $0.424\pm 0.015$  and  $0.432\pm 0.015$  in the DMPA and IUD groups, respectively; at 4–5 years after menopause, the BMD values were  $0.439\pm 0.039$  and  $0.423\pm 0.016$  in DMPA and IUD users, respectively.

Mean BMD values at the ultradistal radius were  $0.354\pm 0.017$  and  $0.376\pm 0.009$  1 year following menopause in the DMPA and IUD groups, respectively, compared with those of  $0.342\pm 0.018$  and  $0.368\pm 0.011$  3 years after the menopause. At 2–3 years after menopause, mean BMD values were  $0.393\pm 0.032$  and  $0.364\pm 0.016$  in the DMPA and IUD groups, respectively, compared with those of  $0.408\pm 0.037$  and  $0.363\pm 0.018$  at 4–5 years after menopause (Fig. 1 and Table 2).

In the group of former DMPA users, the only BMD value that was significantly higher in the first year of evaluation, compared with the third year, was the distal radius ( $p<.015$ ). At the ultradistal radius, there were no statistically significant differences in any of the BMD measurements among DMPA users, comparing early and later postmenopausal BMD assessments. With respect to the group of former IUD users, only the BMD measurement at the distal radius in the first year was significantly higher than that taken in the third year ( $p<.049$ ). No statistically significant differences in any of the

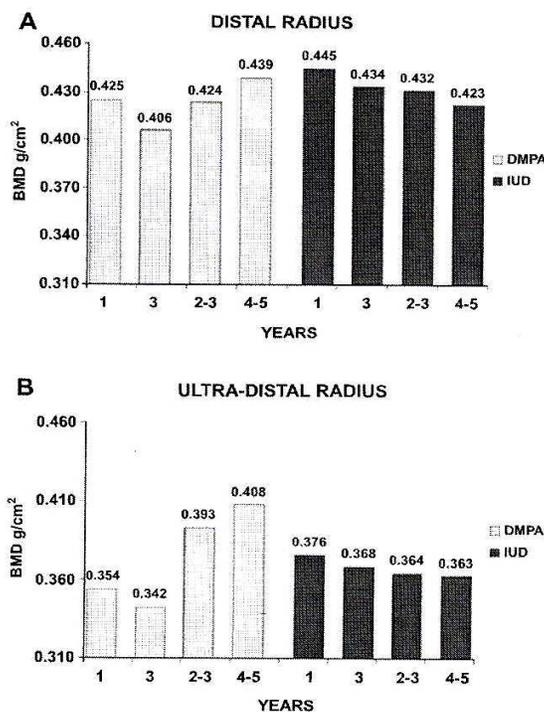


Fig. 1. Comparison of mean BMD values at the distal radius (A) and ultradistal radius (B) of former users of DMPA and IUD 1 year vs. 3 years and 2–3 vs. 4–5 years after menopause.

measurements at the ultradistal radius were noted between the earlier and later BMD assessments in the IUD users. Furthermore, there were no statistically significant differences in BMD measurements, either at the distal radius or at the ultradistal radius, between DMPA and IUD users.

Multivariate analysis showed a direct relationship between higher BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and an increase in BMD at the distal radius between the first and third years after the menopause. At the ultradistal radius, there was an indirect relationship between older age and a decrease in BMD from the first year to the third year following menopause in former users of both contraceptive methods (Table 3).

#### 4. Discussion

This study found no statistically significant differences in BMD between former long-term users of DMPA and former long-term users of a TCU380A IUD at evaluations made up to 5 years after the menopause. These results are similar to those found in this same group of women when they were evaluated 1 or 2–3 years after the menopause [24]. In addition, BMD was lower at the first year and the third year of evaluation in former DMPA users compared

Table 2

BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) in the two study groups and at both sections of the forearm at different times after menopause

Section of the forearm	Years after menopause	DMPA users <sup>a</sup>		IUD users <sup>b</sup>	
		n	Mean SEM	n	Mean SEM
Distal radius	1	13	0.425 0.017	37	0.445 0.009
	3	13	0.406 0.017	37	0.434 0.010
	2–3	11	0.424 0.015	18	0.432 0.015
	4–5	11	0.439 0.039	18	0.423 0.016
Ultradistal radius	1	13	0.354 0.017	37	0.376 0.009
	3	13	0.342 0.018	37	0.368 0.011
	2–3	11	0.393 0.032	18	0.364 0.016
	4–5	11	0.408 0.037	18	0.363 0.018

None of the comparisons between DMPA and IUD users was significant at the distal radius and ultradistal radius.

<sup>a</sup> Statistical significance between Year 1 and Year 3 and between Years 2–3 and Years 4–5 in DMPA users at the distal radius showed  $p < 0.015$  for the comparison between Years 1 and 3 only. Other values were not significant. At the ultradistal radius, none of the values was significant.

<sup>b</sup> Statistical significance between Year 1 and Year 3 and between Years 2–3 and Years 4–5 in IUD users at the distal radius showed  $p < 0.049$  for the comparison between Years 1 and 3 only. None of the other values was significant. At the ultradistal radius, none of the values was significant.

with former IUD users; however, this difference was not statistically significant.

BMD measurements at the fourth to fifth years were higher in former DMPA users than in former IUD users, although this difference was also not statistically significant. These findings suggest that the hypoestrogenism provoked during DMPA use appears to exert little effect on BMD after the menopause, even when BMD was evaluated as long as 5 years after menopause. Low BMD represents a well-documented risk factor for frailty (osteoporotic) fractures in postmenopausal women but not in women of reproductive age. Although use of DMPA among reproductive-age women is associated with reversible declines of BMD, the clinical relevance of these changes, if any, is uncertain. The present findings provide additional support for the statement that the deleterious effect of DMPA on bone health is questionable [13,14].

Nevertheless, the fact that BMD measurements were similar in the group of former DMPA users and in the group

Table 3

Variables associated with BMD in users of DMPA and IUD at different years after menopause according to multiple linear regression analysis

Model/Variable	Coefficient	SE coefficient	p
Model 1: BMD at the distal radius			
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	-0.390	0.001	<.012
Model 2: BMD at the ultradistal radius			
Age (years)	0.417	0.002	<.007

BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) (at Year 1 vs. Year 3 and Years 2–3 vs. Years 4–5 after menopause) was the dependent variable; BMD at the distal radius in Model 1, and BMD at the ultradistal radius in Model 2. Age (years), BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), number of deliveries ( $<2/\geq 2$ ), ethnicity (White/non-White), smoker (yes/no), physical activity (yes/no), age at menarche (years), exclusive breastfeeding ( $<2/\geq 2$  months), schooling (elementary/other), coffee drinker (yes/no) and alcohol consumption (yes/no) were the independent variables.

of non-users must be interpreted with caution because, although it has some strong points, the present study also has some limitations. The principal limitation refers to the number of women evaluated, which decreased from 36 former DMPA users in the initial study [24] to 24 in the present one (66.7%) and from 99 former copper IUD users to 55 in this study (55.6%). With this sample size, it is not possible to conclude that DMPA use results in no deleterious or hazardous effects after menopause and that no harmful consequences resulted from prolonged exposure to DMPA, even during the years of the menopausal transition. However, other investigators have recommended that no restrictions should be placed on the use of this contraceptive method as a function of the woman's age or with respect to the duration of administration [14].

Low BMD has been reported to be most profound in DMPA users in the first or second year of use; however, this is a controversial issue, since other authors [25] have failed to find any differences as a function of duration of use. On the other hand, others have reported that mean BMD became proportionally lower as the number of years of DMPA use increased and that the rate of bone loss was higher in the first and second years of exposure [26,27]. Additionally, it was described that low BMD during DMPA use is reversible and that it is not an important risk factor for low BMD in older women [23].

Another possible limitation of the present study is that BMD was evaluated at the forearm, while it could be argued that evaluation at the lumbar spine (LS) or trochanter may have been better. However, evaluation of BMD at the forearm has been reported to be a good indicator of bone health [28]. In addition, when BMD was evaluated at the forearm in women to identify osteoporosis at other sites of the skeleton [spine or femoral neck (FN)], forearm evaluation was described as being capable of detecting osteoporosis with a specificity of 89% [29]. Other investigators have also reported good sensitivity (83%) and specificity (84%) with forearm BMD when a combination of two forearm measurements was taken into account, as in the present study [30].

Up to the time of our previous publication [24], only two reports had addressed the effect of the use of DMPA as a contraceptive method during the reproductive years on postmenopausal BMD [20,22]. The study conducted by Orr-Walker et al. [22] with 34 postmenopausal women aged 60±5 years (mean±SD) who stopped use of DMPA 2 years prior to their menopause showed that LS BMD and FN BMD were similar in both former and never users of DMPA, with a trend toward lower BMD in women who had been using DMPA for more than 2 years.

The other publication [20] was a prospective study similar to the present report and to our previous report [24]. These authors evaluated postmenopausal women who had reached menopause while using DMPA and compared them with a group of women who had never used the method. BMD was measured at the LS and FN for periods of up to 3 years. The

main finding consisted of a significant menopause-associated decrease in BMD of 2%–6% at the LS compared with baseline measurements in the non-users group, while in the group of former DMPA users, a decrease of only 2% was found at the end of the first year and BMD was almost identical with baseline values in the third year after the menopause. In the former DMPA users, no detrimental effect was found in FN BMD measurements compared with baseline values and BMD was significantly higher in this group compared with the group of non-users.

The effect of DMPA on BMD remains a controversial issue, and the debate continues, particularly with respect to adolescents and to women in the menopausal transition. However, two recent studies evaluated BMD at the LS, total hip (TH) and FN in adolescents between 12 and 18 years old during and following DMPA use. Participants had mean decreases in BMD of 2.7% (LS), 4.1% (TH) and 3.9% (FN) from baseline values ( $p<.001$  at all three sites); however, mean LS BMD had returned to baseline levels within almost 1 year of discontinuation of the contraceptive method and mean LS BMD was 4.7% above baseline almost 5 years after DMPA discontinuation, whereas TH and FN BMD values returned to baseline values more slowly. The authors concluded that BMD loss in adolescent DMPA users is substantially or fully reversible following discontinuation [16]. In addition, the same group examined vitamin D levels in those adolescents who had a BMD loss of >5% and found that, with the exception of one girl, the other participants had vitamin D insufficiency (50%) or deficiency (43%) [31].

Furthermore, it has been reported [19] that for women with a BMD loss of at least 5% at the LS or FN within 24 months of DMPA use, BMD loss was associated with current smoking [adjusted odds ratio (OR)=3.88, 95% confidence interval (CI)=1.26–11.96], calcium intake (in 100 mg) (OR=0.81, 95% CI=0.65–0.99) or parity (OR=0.49, 95% CI=0.29–0.82).

Nevertheless, data on the effect of DMPA on BMD are conflicting, even in adolescents. In a 5-year longitudinal study that monitored 115 new users of DMPA and 144 non-users, distal forearm BMD increased in both groups (annual increase: non-users, 1.49%; DMPA users, 1.39%) during follow-up ( $p<.001$ ) and no evidence was found of lower annual BMD increases in DMPA users compared with non-users ( $p=.76$ ) [32].

Additionally, a randomized clinical trial evaluated BMD in users of DMPA as either an intramuscular (IM) or a subcutaneous (SC) injection (DMPA-IM of 150 mg/mL vs. DMPA-SC of 104 mg/0.65 mL). The authors reported findings from 225 women who completed 2 years in the study (DMPA-IM,  $n=109$ ; DMPA-SC,  $n=116$ ). At 2 years, BMD loss was marginally less in the DMPA-SC group than in the DMPA-IM group at both the TH (–3.3% and –3.6%, respectively) and LS (–4.3% and –5.0%, respectively). However, in the women who had already completed 3 years of use, there were no significant differences in BMD loss between the DMPA-SC and DMPA-IM groups. Furthermore,

BMD was found to return to baseline levels in the women who discontinued DMPA after the second year [33].

The present findings are in agreement with previous data [20,24] and suggest that the hypoestrogenism found with DMPA use during the reproductive years and the accompanying bone loss that occurs soon after DMPA initiation may confer relative protection against bone loss after menopause, principally if it is taken into account that the women in the present study were followed up for as long as 5 years after the menopause.

In conclusion, the present study found no statistically significant differences in either of the two forearm BMD measurements between postmenopausal women who had been users of DMPA and those who had used TCu380A IUD for extended periods until reaching menopause. In addition, these data show that when BMD was evaluated 4–5 years after menopause in these women, measurements were slightly higher in former DMPA users compared with non-users, indicating that the effect of the hypoestrogenism observed during DMPA use may have no further effect on BMD after the menopause.

## References

- [1] Westhoff C. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera): a highly effective contraceptive option with proven long-term safety. *Contraception* 2003;68:75–87.
- [2] Fraser IS, Weisberg E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1981;1(Suppl 1):3–19.
- [3] Kaunitz AM. Current concepts regarding use of DMPA. *J Reprod Med* 2002;47(9 Suppl):785–9.
- [4] Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L, et al. The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera. *Contraception* 2000;62:23–7.
- [5] Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–35.
- [6] Renner RM, Edelman AB, Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections and skeletal health. *Womens Health (Lond Engl)* 2010;6:339–42.
- [7] Cromer BA, Stager M, Bonny A, et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 2004;35:434–41.
- [8] Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. The association between depot medroxyprogesterone acetate contraception and bone mineral density in adolescent women. *Contraception* 2004;69:99–104.
- [9] Lara-Torre E, Edwards CP, Perlman S, Hertweck SP. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:17–21.
- [10] d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006;73:443–4.
- [11] United States Food and Drug Administration. Black box warning on Depo-Provera contraceptive injection, November 17, 2004.
- [12] Duff G. Updated prescribing advice on the effect of Depo-Provera contraception on bones. HSS (MD) 39-2004. Available at: [http://www.mhra.gov.uk/home/ideplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=con019478&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/ideplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con019478&RevisionSelectionMethod=Latest) (MD) 39-2004, November, 19, 2004.
- [13] Kaunitz AM. Depo-Provera's black box: time to reconsider? *Contraception* 2005;72:165–7.
- [14] Guilbert ER, Brown JP, Kaunitz AM, et al. The use of depot-medroxyprogesterone acetate in contraception and its potential impact on skeletal health. *Contraception* 2009;79:167–77.
- [15] Lappe JM, Stegman MR, Recker RR. The impact of lifestyle fractures in female army recruits. *Osteoporos Int* 1997;12:35–42.
- [16] Harel Z, Johnson CC, Gold MA, et al. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception* 2010;81:281–91.
- [17] Tolaymat LL, Kaunitz AM. Use of hormonal contraception in adolescents: skeletal health issues. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:396–401.
- [18] Walsh JS, Eastell R, Peel NF. Depot medroxyprogesterone acetate use after peak bone mass is associated with increased bone turnover but no decrease in bone mineral density. *Fertil Steril* 2010;93:697–701.
- [19] Rahman M, Berenson AB. Predictors of higher bone mineral density loss and use of depot medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 2010;115:35–40.
- [20] Cundy T, Cornish J, Roberts H, Reid IR. Menopausal bone loss in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:978–83.
- [21] Cundy T, Cornish J, Evans MC, Roberts H, Reid IR. Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. *BMJ* 1994;308:247–8.
- [22] Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Cundy T, Reid IR. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:615–8.
- [23] Kaunitz AM, Arias R, McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. *Contraception* 2008;77:67–76.
- [24] Sanches L, Marchi NM, Castro S, Julianato CT, Villarreal M, Bahamondes L. Forearm bone mineral density in postmenopausal former users of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 2008;78:365–9 (Erratum in: *Contraception*. 2009;79:159–60).
- [25] Tang OS, Tang G, Yip PS, Li B. Further evaluation on long-term depot-medroxyprogesterone acetate use and bone mineral density: a longitudinal cohort study. *Contraception* 2000;62:161–4.
- [26] Berenson AB, Breitkopf CR, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol* 2004;103:899–906.
- [27] Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002;13:581–7.
- [28] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254–9.
- [29] Jones T, Davie MW. Bone mineral density at distal forearm can identify patients with osteoporosis at spine or femoral neck. *Br J Rheumatol* 1998;37:539–43.
- [30] Picard D, Brown JP, Rosenthal L, et al. Ability of peripheral DXA measurement to diagnose osteoporosis as assessed by central DXA measurement. *J Clin Densitom* 2004;7:111–8.
- [31] Harel Z, Wolter K, Gold MA, et al. Inadequate vitamin D status in adolescents with substantial bone mineral density loss during the use of depot medroxyprogesterone acetate injectable contraceptive: a pilot study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:209–14.
- [32] Beksinska ME, Kleinschmidt I, Smit JA, Farley TM. Bone mineral density in a cohort of adolescents during use of norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives and after discontinuation of norethisterone enanthate. *Contraception* 2009;79:345–9.
- [33] Kaunitz AM, Darney PD, Ross D, Wolter KD, Speroff L. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009;80:7–17.

## 4.2. Artigo 2



Contraception 84 (2011) e31–e37

Contraception

Original research article

# A cross-sectional study of the forearm bone mineral density in long-term current users of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate<sup>☆</sup>

Alexandre S. Viola, Sara Castro, M. Valeria Bahamondes, Arlete Fernandes, Carolina F.M. Viola, Luis Bahamondes\*

Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, (UNICAMP) and National Institute of Hormones and Women's Health, Campinas, 13084-971, Brazil

Received 24 May 2011; revised 27 June 2011; accepted 27 June 2011

### Abstract

**Background:** One of the well-established effects of the use of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) contraception is on bone mineral density (BMD). However, little evidence assesses the skeletal impact of long-term DMPA use. The objective of this study was to assess BMD on a cohort of women who used DMPA uninterruptedly between 1 and 15 years.

**Study Design:** A cross-sectional study with 232 users of DMPA matched to a group of 232 copper intrauterine device (IUD) users by age ( $\pm 1$ ) (range 20–53 and 20–51 years for DMPA and IUD group, respectively), body mass index (BMI;  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ( $\pm 1$ ) (range 17.4–44.5 and 18.5–40.2 for DMPA and IUD group, respectively) and years of use (1–15 years) was performed. The women underwent forearm BMD evaluation using dual-energy X-ray absorptiometry. The women were divided into five groups (1–5) according to the length of DMPA use: 1–3, 4–6, 7–9, 10–12 and 13–15 years of use.

**Results:** The mean ( $\pm$ SEM) age was  $38.3 \pm 0.5$  and  $38.1 \pm 0.57$  years and the mean ( $\pm$ SEM) BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was  $26.4 \pm 0.3$  and  $26.3 \pm 0.3$  for the entire group of women in the DMPA and IUD group, respectively. Women who used DMPA or IUD for a short time were younger and had lower BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) than the women who used either contraceptive method long term. White women were significantly more frequent among IUD users ( $p < .040$ ) than DMPA users. In addition, parity ( $p < .053$ ) and physical activity ( $p < .012$ ) were significantly greater among IUD users, whereas the prevalence of washing clothes by hand ( $p < .025$ ) was significantly greater among DMPA users. There was no significant difference in BMD measurements between the current users of DMPA and those who had used the IUD either at the distal or ultra-distal sections of the forearm. However, women who had used DMPA for 13–15 years showed significantly lower BMD at the distal and ultra-distal radius when compared to IUD users ( $p < .041$  and  $.042$ , respectively). Otherwise, all other differences in BMD values between DMPA and IUD users were nonsignificant at the distal and ultra-distal radius. For both DMPA and IUD users, we noted a direct correlation between higher BMD and BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and an inverse correlation between BMD and age for distal and ultra-distal radius.

**Conclusions:** Our study did not detect a deleterious effect on measurements of forearm BMD among long-term DMPA users with less than 13 years of use; however, a significantly lower BMD was observed at 13–15 years of use in DMPA users when compared to IUD users. Bone mineral density was inversely correlated to older age and directly correlated to BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Bone mineral density; Depot medroxyprogesterone acetate; Reproductive age; Long-term use

### 1. Introduction

Despite the benefits and excellent contraceptive performance of the injectable depot medroxyprogesterone acetate

(DMPA) [1–3], use of this contraceptive is surrounded by controversy due to the hypoestrogenism status induced during use. In fact, the serum estradiol levels observed in several studies were similar to the levels observed in postmenopausal women [4], and due to this fact, the use of DMPA is associated with loss of bone mineral density (BMD) [5,6]. Hypoestrogenism caused by the DMPA use is observed in women regardless of age or body mass index (BMI;  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and therefore poses a concern regarding the

<sup>☆</sup> This study received partial financial support from the Brazilian National Research Council (CNPq) grant #573747/2008-3.

\* Corresponding author. Tel.: +55 19 3289 2856; fax: +55 19 3289 2440.

E-mail address: bahamond@caism.unicamp.br (L. Bahamondes).

use of DMPA by women in menopausal transition or in adolescence [7].

Additionally, since 2004, the United States Food and Drug Administration (USFDA) has added more controversy to DMPA use [8] because it mandated a Black Box in DMPA labeling that states: “Women who use Depo-Provera Contraceptive Injection may lose significant bone mineral density. Bone loss is greater with increasing duration of use and may not be completely reversible. It is unknown if use of Depo-provera Contraceptive injection during adolescence or early adulthood, a critical time of bone accretion, will reduce peak bone mass and increase the risk for osteoporotic fractures in later life. Depo-provera Contraceptive Injection should be used as a long-term birth control method (e.g. longer than 2 years) only if other birth control methods are inadequate.” Despite the limited evidence, the UK Committee on the Safety of Medicines [9] and the Canadian Health Authority [10] provided confirmation of this statement.

In contrast, the World Health Organization (WHO) has released the following guideline regarding bone health and DMPA use [7]: “The rate of bone loss appeared to decrease over time. There should be no restriction on the use of DMPA, including no restriction on duration of use, among women aged 18–45 years who are otherwise eligible to use the method. Among women over 45 years, the advantages of using DMPA generally outweigh the theoretical safety concerns regarding fracture risk. Since data are insufficient to determine if this is the case with long-term use among these age groups, the overall risks and benefits for continuing use of the method should be reconsidered over time with the individual user.”

Consistent with the WHO [7], the California Family PACT guidelines [11] go even further and recommend against assessing BMD in users of DMPA: “Bone mineral density screening should not be recommended to clients for the sole purpose of evaluation of appropriateness of DMPA usage. BMD screening tests are not a benefit of the Family PACT program.” Also, the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) committee on gynecologic practice [12] stated: “Concerns regarding the effect of DMPA and BMD (bone mineral density) should neither prevent practitioners from prescribing DMPA [n]or limit its use to 2 consecutive years.” Additionally, the National Institute of Public Health of Quebec [13] recently organized a Quebec Canadian consensus that included the main Medical Associations involved in family planning, obstetrics and gynecology and specialties interested in bone health, stating that: “Candidates for injectable contraception should be informed that the use of DMPA is associated with a slight decrease in BMD, which is largely, if not completely, reversible. There should not be an absolute limit to the length of time that the DMPA contraceptive is used, regardless of the woman’s age. Monitoring BMD is not recommended among users of DMPA for contraceptive purposes.” It should be noted that the USFDA’s Black Box [8] and the WHO declaration [7] as well as the statement from the ACOG

[12] and that produced during the Canadian consensus [13] make contrasting recommendations, as the latter two declarations did not advise any restriction regarding the length of DMPA use [14].

Despite the evidence that use of DMPA is associated with a reduction on BMD at different sites of the skeleton including measurement at forearm [15–21], there are scarce data regarding the skeletal health impact of this contraceptive method on long-term users and also the impact of DMPA on fractures and fracture risk [22–27]. Consequently, the objective of this study was to assess forearm BMD of a cohort of women who have been using DMPA as a contraceptive method for as long as 15 years uninterruptedly and compared them with never users of the method.

## 2. Materials and methods

The study was conducted at the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil. The Institutional Review Board approved the study, and all participants signed an informed consent form prior to admission.

### 2.1. Volunteers

Two groups were constituted: the study group consisting of current users of DMPA (Depo-Provera®, Pfizer, São Paulo, Brazil) and the nonusers group consisting of current users of the TCU380A intrauterine device (IUD) (Optima®, Injeflex, São Paulo, Brazil). The inclusion criteria required all women to be of reproductive age and current user of DMPA or TCU380A IUD. Users and nonusers were matched by age ( $\pm 1$  year), BMI ( $\pm 1$ ) and at least the same number of years of use of the contraceptive method. Women were excluded if they were breastfeeding or had been breastfeeding in the 6 months before enrollment in the study, or were using calcium, vitamin D, anticonvulsants, corticosteroids, thiazide diuretics, drugs for the treatment of thyroid disease or hormone therapy for postmenopausal symptoms. Women with chronic diseases including diabetes mellitus, chronic renal failure, hyper- or hypothyroidism, hyper- or hypoparathyroidism, hepatitis, cancer or pituitary diseases were also excluded. At the time of BMD assessment, the participants answered a questionnaire from which relevant information was extracted. Weight and height were measured and recorded prior to BMD measurement.

### 2.2. Definition of the variables

Bone mineral density was the dependent variable and was defined as the relationship between bone mineral content ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) and the area of the bone measured. The independent variable was the use of the DMPA or TCU380A IUD. The control variables included years of use, age at the time of BMD measurement, ethnicity, number of pregnancies and

deliveries, duration of exclusive and partial breastfeeding, weight, height, BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), exercise habits, smoking habits, and patterns of coffee and alcohol consumption.

### 2.3. Measurement of BMD

Bone mineral density was measured at the nondominant forearm using dual-energy X-ray absorptiometry (DTX-200; Osteometer Meditech A/S, Rodovre, Denmark). Two BMD measurements were taken in each woman: (1) at the distal radius (where the cortical bone predominates), at the point at which the radius is 8 mm from the ulna; and (2) at the ultra-distal radius near the articulation with the bones of the carpus (where the trabecular bone predominates).

### 2.4. Statistical analysis

The comparison of the sociodemographic and anthropometrics variables and the values of BMD between both groups were done by McNemar  $\chi^2$  test, Student's *t* test and Wilcoxon test for paired samples, when appropriate. For statistical purposes, we divided the users of both groups into the following: users of 1–3, 4–6, 7–9, 10–12 and 13–15 years. Additionally, multiple linear regression analysis was done with a dependent variable of BMD at different years of use: 1–3 vs. 4–6 vs. 7–9 vs. 10–12 vs. 13–15 years. In model 1, BMD at the distal radius was used; in model 2, BMD at the ultra-distal radius was used. The independent variables tested were age (in years); BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); years of use of the contraceptive method; number of pregnancies ( $\leq 2/\gt 2$ ); number of deliveries ( $\leq 2/\gt 2$ ); ethnicity (white/nonwhite); smoker (yes/no); physical activity (yes/no); hand washing cloths (yes/no); coffee drinker (yes/no); alcohol consumption (yes/no). In each group, we estimated the power of the results. We calculated how many women were needed in each subgroup to detect the magnitude of the differences considering an  $\alpha$  of 5%

and  $\beta$  of 20% (power of 80%). Based on our results, except for BMD at ultra-distal radius at the group of 1–3 years of DMPA use, all the numbers of evaluated women were higher than the sample size calculated. All data are presented as mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM), and the significance was established at  $p < .05$ .

## 3. Results

A total of 464 women were evaluated. The study group of current users of DMPA included 232 women, with 232 copper IUD users. The mean ( $\pm$ SEM) age of DMPA and IUD users was  $38.4 \pm 0.5$  and  $38.2 \pm 0.5$  years, respectively. The mean ( $\pm$ SEM) BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was  $26.5 \pm 0.3$  and  $26.3 \pm 0.3$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) for the overall population of women in the DMPA and IUD groups, respectively (data not shown). The age of women ranged from 20 to 54 years old and the BMI ranged from 17.3 to  $44.5 \text{ kg}/\text{m}^2$  at the time of evaluation in both DMPA and IUD groups of users. Only nine and eight women initiated DMPA or IUD use at age  $< 21$  years old, respectively. Age and BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) of women in both groups divided by DMPA time of use are presented in Table 1. As expected, women who used DMPA or IUD for less time were younger than the women who had used the contraceptive method for longer time periods, and users of both methods were noted to have lower BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) during the first years of use. Although the women were paired by age ( $\pm 1$ ) and BMI ( $\pm 1$ ), a significant difference was observed for age between DMPA and IUD users during the first 3 years of use and at 13–15 years of use. In addition, we observed a significant difference regarding BMI between DMPA and IUD users during first 3 years of use.

Some of the sociodemographic, anthropometric and obstetrical characteristics of the two groups are presented

Table 1  
Age and BMI of the women according to contraceptive use and time of use ( $N=232$  in each group of users)

Group	Age (years) mean $\pm$ SEM	Range	p value	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	Range	p value
1 ( $N=77$ )			.002 <sup>a</sup>			.003 <sup>b</sup>
DMPA	34.9 $\pm$ 0.98	20–53		25.7 $\pm$ 0.5	17.4–44.5	
IUD	34.5 $\pm$ 0.94	20–51		25.1 $\pm$ 0.4	18.5–40.2	
2 ( $N=55$ )			.918 <sup>a</sup>			.859 <sup>a</sup>
DMPA	36.7 $\pm$ 0.95	24–53		25.9 $\pm$ 0.5	17.8–36.8	
IUD	36.7 $\pm$ 0.94	24–53		25.9 $\pm$ 0.7	18.4–38.1	
3 ( $N=47$ )			.068 <sup>b</sup>			.775 <sup>b</sup>
DMPA	40.7 $\pm$ 1.0	28–51		27.9 $\pm$ 0.8	19.1–44.3	
IUD	41.0 $\pm$ 1.0	27–51		28.0 $\pm$ 0.9	17.3–42.7	
4 ( $N=26$ )			.425 <sup>a</sup>			.208 <sup>a</sup>
DMPA	40.5 $\pm$ 1.3	28–54		27.0 $\pm$ 0.8	20.5–38.5	
IUD	40.4 $\pm$ 1.2	29–52		27.3 $\pm$ 0.9	18.8–39.5	
5 ( $N=27$ )			.015 <sup>a</sup>			.791 <sup>b</sup>
DMPA	45.3 $\pm$ 0.8	38–53		26.7 $\pm$ 0.8	22.0–35.9	
IUD	44.6 $\pm$ 0.8	36–53		26.8 $\pm$ 0.7	21.7–34.3	

Group 1: 1–3 years of use; group 2: 4–6 years of use; group 3: 7–9 years of use; group 4: 10–12 years of use; group 5: 13–15 years of use.

<sup>a</sup> Student's *t* test for paired samples.

<sup>b</sup> Nonparametric Wilcoxon test.

Table 2  
Selected characteristics of the women according to the contraceptive method in use (N=232 in each group of users)

Characteristics	DMPA (%)	IUD (%)	p value <sup>a</sup>
Number of pregnancies (up to 2)	60.8	67.7	.149
Number of births (up to 2)	69.0	77.2	.053
Ethnicity (white women)	61.6	71.6	.040
Smokers	18.1	14.2	.281
Coffee consumers	78.9	78.9	>.999
Alcohol consumers	13.8	14.7	.888
Physical activities	17.2	27.2	.012
Clothes washing by hand	50.2	39.8	.025

<sup>a</sup> Nonparametric McNemar test.

in Table 2. With the exception of number of deliveries (up to two), ethnicity (white women) and physical activities, which were significantly higher among IUD users ( $p < .050$ ,  $p = .040$  and  $p = .012$ , respectively), and the routine of washing clothes by hand, which was significantly higher among DMPA users ( $p = .025$ ), we noted no significant differences between the two groups with respect to recorded variables.

There was no significant difference in BMD measurements between the current users of DMPA (from 1 to 12 years of use) and those who had used the IUD either at the distal or ultra-distal sections of the forearm. There was a trend in the decrease in BMD among DMPA users at ultra-distal radius as years of use increased. Table 3 and Fig. 1 show the data for BMD in both groups of users and at the two sites of the forearm in which the evaluation was done. The DMPA users for 13–15 years showed significantly lower mean BMD at the distal and ultra-distal radius when compared to the IUD users ( $p = .041$  and  $.042$ , respectively). Otherwise, all other mean BMD values between

DMPA vs. IUD users were nonsignificant at distal and ultra-distal radius.

The multivariate analysis showed that for both DMPA and IUD users, a direct correlation between higher BMD and higher BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) at distal and ultra-distal radius was present. However, for DMPA users, both at distal and ultra-distal radius, we observed an inverse correlation between BMD and age (Table 4).

#### 4. Discussion

In the year 2004, the USFDA added a “Black Box” into the package labeling for the injectable contraceptive DMPA warning about bone health. It indicates that the longer the use of DMPA, more calcium is likely to be lost, and use of DMPA for more than 2 years may increase bone loss and put the women at risk for osteoporotic fractures. Additionally, it also recommends a BMD evaluation among DMPA users to assess bone health [8]. This policy was followed by the UK Committee on the Safety of Medicines [9] and the Canadian Health Authority [10]. In contrast, the WHO declaration [7] on the same issue did not restrict the use of DMPA for long periods of time even in women over 45 years old and only recommended that use of DMPA be reconsidered for women in this age group. In agreement to this WHO declaration, a recent ACOG declaration [11] and a Quebec Canadian consensus [12] only stated that DMPA users must be informed that a decrease in BMD is associated with use; however, it is reversible, without limit of the length of use and independently of the woman’s age.

Our results provided evidence, although limited, that only long-term users (13–15 years of use) showed significantly

Table 3  
Bone mineral density according to forearm section, contraceptive method use and duration of use (N=232 in each group of users)

Groups	BMD ( $\text{g/cm}^2$ ) at distal radius mean $\pm$ SEM	p value <sup>a</sup>	BMD ( $\text{g/cm}^2$ ) at ultra-distal radius mean $\pm$ SEM	p value
1 (N=77)		.487		.608 <sup>b</sup>
DMPA	0.466 $\pm$ 0.006		0.401 $\pm$ 0.007	
IUD	0.460 $\pm$ 0.006		0.398 $\pm$ 0.007	
2 (N=55)		.528		.085 <sup>a</sup>
DMPA	0.459 $\pm$ 0.009		0.390 $\pm$ 0.010	
IUD	0.466 $\pm$ 0.008		0.408 $\pm$ 0.009	
3 (N=47)		.180		.125 <sup>a</sup>
DMPA	0.457 $\pm$ 0.009		0.388 $\pm$ 0.013	
IUD	0.474 $\pm$ 0.009		0.412 $\pm$ 0.010	
4 (N=26)		.367		.481 <sup>a</sup>
DMPA	0.469 $\pm$ 0.012		0.384 $\pm$ 0.016	
IUD	0.456 $\pm$ 0.010		0.400 $\pm$ 0.012	
5 (N=27)		.041		.042 <sup>a</sup>
DMPA	0.440 $\pm$ 0.010		0.366 $\pm$ 0.011	
IUD	0.465 $\pm$ 0.011		0.402 $\pm$ 0.014	

Group 1: 1–3 years of use; group 2: 4–6 years of use; group 3: 7–9 years of use; group 4: 10–12 years of use; group 5: 13–15 years of use.

<sup>a</sup> Student’s *t* test for paired samples.

<sup>b</sup> Nonparametric Wilcoxon test.

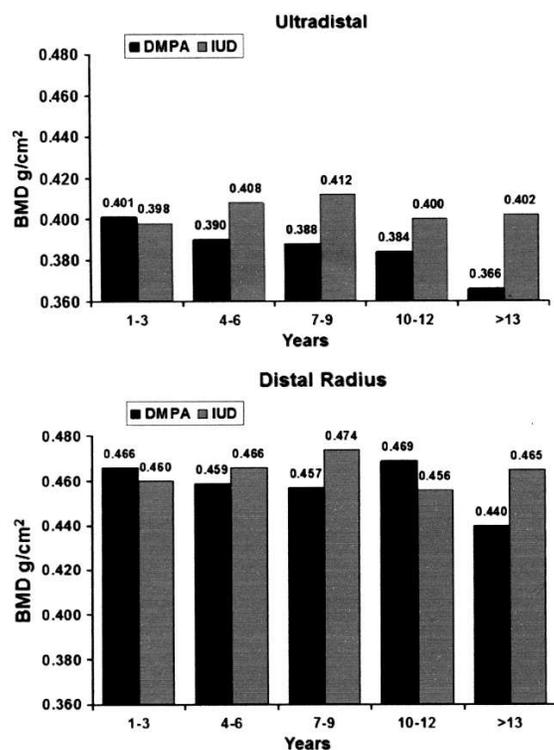


Fig. 1. Bone mineral density according to forearm section, contraceptive method in use and duration of use ( $N=232$  in each group of users).

lower BMD at both sites of the forearm when compared to IUD users. Otherwise, for users of up to 12 years, the length of time of DMPA use is not related to low BMD at the two sites of forearm measured, and in fact, there were no significant differences of BMD on DMPA and copper IUD users. Our results reinforce a past declaration from Kaunitz [14] and the recent declaration from Kaunitz and Grimes [28] who stated that the USFDA restrictions to DMPA use are medically inappropriate and that these restrictions put women living in USA at a disadvantage and create a public health problem.

However, it is important to note that our results showed that with longer duration of use, greater differences of BMD at ultra-distal radius between DMPA and IUD users were present, although only with statistical significance among users of 13–15 years. Some have noted declines in BMD in DMPA users during the first 2 years of use; however, this remains a controversial issue, and others [29] have not found BMD differences according to duration of use. Also, other authors found that mean BMD declined as the number of doses of DMPA increased [30,31]. Kaunitz et al. [32] have found that the bulk of BMD declines associated with the use of DMPA occurs in the first 2 years of use, a finding nonconsistent with our finding because very long-term

DMPA use was associated with lower significant differences in BMD between DMPA users and nonusers.

There is sufficient evidence that DMPA use provokes a hypoestrogenism status [4], and estrogen deficiency is the main factor associated to BMD decrease in women [5]. However, there is also evidence that, after DMPA discontinuation, a full recovery of BMD occurs in adolescent and adult women at approximately 1 to 2 years or 3 years, respectively, after discontinuation [31–35]. Some have speculated that women who use DMPA in their latter reproductive years could suffer skeletal health concerns after menopause because they have no time for recovery of the bone loss. Nevertheless, there is evidence that, after menopause; BMD is similar in women who used DMPA up to the menopause when compared to nonusers and also that there is no increase on fracture risk after menopause in DMPA users [15,16,22,23]. It is important to note that, so far, the previous findings indicate that the hypoestrogenism observed among DMPA users has little, if any, impact on BMD after the menopause, including when BMD was evaluated at 5 years after the menopause [16].

To the best of our knowledge, there are few studies that evaluate BMD on DMPA users for as long as 15 years as reported in the present study. Previously, Gbolade et al. [36] evaluated BMD in DMPA long-term users who used the contraceptive for as long as 16 years; they did not find that the length of use influenced the BMD. However, a limitation of that study was that the median of use was 5 years, which indicates that the number of long-term users was limited. Our study has a similar limitation, as our sample has only 53 out of 232 (22.8%) women who were users for 10 or more years, with a mean use of 6.4 years. However, even with our limited sample size, we observed that long-term users of DMPA (13–15 years) had lower forearm BMD.

Table 4

Variables associated with BMD in users of DMPA and IUD at different years of use according to multiple linear regression analysis

Contraceptive method and BMD	Coefficient	SE coefficient	p value
<b>DMPA</b>			
Model 1: BMD at the distal radius			
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0.006	0.001	<.001
Age (years)	-0.001	<.001	<.002
Model 2: BMD at the ultra-distal radius			
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0.007	0.001	<.001
Age (years)	-0.002	0.001	<.001
<b>IUD</b>			
Model 1: BMD at the distal radius			
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0.006	0.001	<.001
Model 2: BMD at the ultra-distal radius			
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0.006	0.001	<.001

Dependent variable: BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) (at different years of use: 1–3 vs. 4–6 vs. 7–9 vs. 10–12 vs. 13–15 years); model 1: BMD at the distal radius; model 2: BMD at the ultra-distal radius; independent variables: age (in years), BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), years of use of the contraceptive method, number of pregnancies ( $\leq 2$ / $> 2$ ), number of deliveries ( $\leq 2$ / $> 2$ ), ethnicity (white/nonwhite), smoker (yes/no), physical activity (yes/no), hand washing cloths (yes/no), coffee consumer (yes/no), alcohol consumer (yes/no).

In the present study, the two main variables linked to BMD were age and BMI, which were indirectly and directly related, respectively, in both groups of users and nonusers of DMPA, suggesting that these variables were more important determinants of BMD than was use of DMPA. A recent study on adolescent American girls who were DMPA users showed that body weight was significantly positively correlated with both femoral neck and spine BMD and that weight gain mitigates BMD loss during DMPA use [37].

One limitation could be that some consider assessment of lumbar spine and total hip to represent the gold standard approach to BMD assessment, although it has been established that forearm BMD correlates well with central BMD measurements [19–21], and this technique has been used in previous studies evaluating BMD in DMPA users [17–19]. The two other limitations of our study were the cross-sectional nature and that we did not evaluate fracture risk, which is the most important factor to take into account when we consider BMD, especially among women with DMPA-induced hypoestrogenism.

Four studies evaluated fracture risk among DMPA users [24–27]. In one [24], stress fractures during basic training of US female military recruits were assessed. The authors reported that women who fractured were older and were more likely to report current or past smoking, alcoholic drinking of >10 drinks/week, corticosteroid use and lower adult weight and, only for white women, use of DMPA. However, due to the several confounder variables, it was not possible to link fractures only to DMPA use. Another study [25] evaluated the risk of fracture among women with developmental disabilities (DD) and users of antiepileptic drugs. It was observed that women with DD who are DMPA users, received antiepileptic drugs or both were at significantly increased risk of osteoporotic fracture. However, as the authors recognize, the limitation of the study was the cross-sectional design and the fact that the study was based on administrative data. Also, women with DD are not representative of the general population.

A Danish case–control study conducted between 1 January 2000 and 31 December 2000 [26] compared DMPA to IUD users with a fracture, mean age ( $\pm$ SD) 37.5 $\pm$ 17.0 and 43.0 $\pm$ 7.7, respectively ( $n=64,548$ ), with three age-matched controls. They observed that DMPA users were associated with an increased risk of fractures [odds ratio (OR) 1.44, 95% confidence interval (CI) 1.01–2.06]; however, DMPA use is rare among Danish women, raising the possibility that Danish DMPA users have a baseline fracture risk that is intrinsically higher than women who choose other contraceptives. Additionally, the authors recognized that a weakness of the study was that they did not control for smoking habits, BMI and other individual characteristics.

The other case–control study [27] from the UK also evaluated the relationship between DMPA use and fracture risk. The authors identified 17,527 incident fracture cases and 70,130 controls (DMPA exposure: 11% and 8%, respectively),

and current users of DMPA of 1–2, 3–9 or 10 or more DMPA prescriptions showed an adjusted OR for fractures of 1.18 (95% CI 0.93–1.49), 1.36 (95% CI 1.15–1.60) and 1.54 (95% CI 1.33–1.78), respectively, without differences according to women's age. However, a new cohort analysis using the same database found that the high fracture risk observed in DMPA users was present before the initiation of use and therefore cannot be caused by the use of this contraceptive [38].

In conclusion, our results only show significant differences in BMD at the forearm between long-term users of DMPA and copper IUD at the 13–15 years of use. The Black Box in the insert of DMPA injectable has inappropriately alarmed women and clinicians regarding the skeletal impact of DMPA and should be revisited [12–14,29]. As an example, in [2] Canada, after addition of the Black Box to US and Canadian package labeling for DMPA, many health professionals stopped prescribing or recommending DMPA or restricted use to 2 years, required BMD evaluation or suggested the use of biphosphonates or estrogen supplements [27]. We hope that our results, with significantly low BMD only on DMPA users for as long as 13–15 years, will contribute to the discussion about DMPA use and BMD that could help health authorities in the countries in which the Black Box was included to reconsider this warning, and we also hope that our findings help health professionals and women make informed decisions about this issue [39].

## References

- [1] Westhoff C. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera): a highly effective contraceptive option with proven long-term safety. *Contraception* 2003;68:75–87.
- [2] Fraser IS, Weisberg E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1981;1(suppl 1):3–19.
- [3] Kaunitz AM. Current concepts regarding use of DMPA. *J Reprod Med* 2002;47(9 suppl):785–9.
- [4] Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L, et al. The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera. *Contraception* 2000;62:23–7.
- [5] Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–35.
- [6] Renner RM, Edelman AB, Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections and skeletal health. *Womens Health (Lond Engl)* 2010;6:339–42.
- [7] d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006;73:443–4.
- [8] United States Food and Drug Administration. Black box warning on Depo-Provera contraceptive injection, November 17, 2004.
- [9] Duff G. Committee on Safety of Medicines. Updated prescribing advice on the effect of Depo-Provera contraception on bones. HSS (MD) 39-2004. Letter to healthcare professionals. November 18, 2004. [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) Accessed October 9, 2010.
- [10] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/depo-provera\\_pa\\_ap-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/depo-provera_pa_ap-eng.pdf). Accessed November 10, 2011.
- [11] Office of Family Planning, California Department of Health Services. Family PACT Clinical Practice Alert. [http://www.familypact.org/\\_Resources/Documents/CPA\\_Depo-Provera\\_and\\_Bone\\_Density\\_Aug\\_2005](http://www.familypact.org/_Resources/Documents/CPA_Depo-Provera_and_Bone_Density_Aug_2005). Accessed June 22, 2011.

- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 415: depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol* 2008;112:727–30.
- [13] Guilbert ER, Brown JP, Kaunitz AM, et al. The use of depot-medroxyprogesterone acetate in contraception and its potential impact on skeletal health. *Contraception* 2009;79:167–77.
- [14] Kaunitz AM. Depo-Provera's black box: time to reconsider? *Contraception* 2005;72:165–7.
- [15] Sanches L, Marchi NM, Castro S, Julianato CT, Villarroel M, Bahamondes L. Forearm bone mineral density in postmenopausal former user of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 2008;78:365–9 Erratum in: *Contraception*. 2009;79:159–60.
- [16] Viola AS, Castro S, Marchi NM, Bahamondes MV, Viola CFM, Bahamondes L. Long-term assessment of forearm bone mineral density in postmenopausal former users of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 2011;84:122–7.
- [17] Beksinska ME, Kleinschmidt I, Smit JA, Farley TM. Bone mineral density in a cohort of adolescents during use of norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives and after discontinuation of norethisterone enanthate. *Contraception* 2009;79:345–9.
- [18] Perrotti M, Bahamondes L, Petta C, Castro S. Forearm bone density in long-term users of oral combined contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;76:469–73.
- [19] Jones T, Davie MW. Bone mineral density at distal forearm can identify patients with osteoporosis at spine or femoral neck. *Br J Rheumatol* 1998;37:539–43.
- [20] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254–9.
- [21] Picard D, Brown JP, Rosenthal L, et al. Ability of peripheral DXA measurement to diagnose osteoporosis as assessed by central DXA measurement. *J Clin Densitom* 2004;7:111–8.
- [22] Cundy T, Cornish J, Roberts H, Reid IR. Menopausal bone loss in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:978–83.
- [23] Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Cundy T, Reid IR. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:615–8.
- [24] Lappe JM, Stegman MR, Recker RR. The impact of lifestyle factors on stress fractures in female Army recruits. *Osteoporos Int* 2001;12:35–42.
- [25] Watson KC, Lentz MJ, Cain KC. Associations between fracture incidence and use of depot medroxyprogesterone acetate and anti-epileptic drugs in women with developmental disabilities. *Womens Health Issues* 2006;16:346–52.
- [26] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. The effects of depot medroxyprogesterone acetate and intrauterine device use on fracture risk in Danish women. *Contraception* 2008;78:459–64.
- [27] Meier C, Brauchli YB, Jick SS, Kraenzlin ME, Meier CR. Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4909–16.
- [28] Kaunitz AM, Grimes DA. Removing the black box warning for depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 2011;84:212–3.
- [29] Tang OS, Tang G, Yip PS, Li B. Further evaluation on long-term depot-medroxyprogesterone acetate use and bone mineral density: a longitudinal cohort study. *Contraception* 2000;62:161–4.
- [30] Berenson AB, Breitkopf CR, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol* 2004;103:899–906.
- [31] Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002;13:581–7.
- [32] Kaunitz AM, Miller PD, Rice VM, Ross D, McClung MR. Bone mineral density in women aged 25–35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception* 2006;74:90–9.
- [33] Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:139–44.
- [34] Harel Z, Johnson CC, Gold MA, et al. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception* 2010;81:281–91.
- [35] Gai L, Zhang J, Zhang H, Gai P, Zhou L, Liu Y. The effect of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) on bone mineral density (BMD) and evaluating changes in BMD after discontinuation of DMPA in Chinese women of reproductive age. *Contraception* 2011;83:218–22.
- [36] Gbolade B, Ellis S, Murby B, Randall S, Kirkman R. Bone density in long term users of depot medroxyprogesterone acetate. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:790–4.
- [37] Bonny AE, Secic M, Cromer BA. Relationship between weight and bone mineral density in adolescents on hormonal contraception. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:35–8.
- [38] Kaunitz AM, Harel Z, Bone H, et al. Retrospective cohort study of DMPA and fractures in reproductive age women. Presented at Association of Reproductive Health Professional Annual Meeting, Atlanta, GA, September 24, 2010.
- [39] Paschall S, Kaunitz AM. Depo-Provera and skeletal health: a survey of Florida obstetrics and gynecologist physicians. *Contraception* 2008;78:370–6.

## 5. Discussão

---

O aumento da expectativa de vida e a tendência das mulheres em adiar o momento adequado da gravidez são duas características presentes nas famílias brasileiras e também em outros países do mundo como os Estados Unidos e têm colocado a comunidade científica em alerta quanto aos problemas relacionados com a longevidade e o aumento da incidência das doenças crônicas degenerativas, como a osteoporose, e o aumento do uso métodos contraceptivos mais práticos e eficazes como os injetáveis trimestrais, tais como o AMP-D, que podem estar relacionados com o aumento desta incidência.

A osteoporose já é um problema de saúde pública mundial e várias entidades médicas têm se preocupado em orientar a população quanto à gravidade desta doença e, as maneiras possíveis de preveni-la e/ou retardá-la. Dessa forma, a Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou um projeto denominado “*Bone and Joint Decade*”, chamando a atenção para a necessidade de mudança na postura da sociedade científica na forma como vinha lidando com as doenças osteoarticulares, principalmente a osteoporose.

Nesse boletim, publicado em 2003, intitulado *The Bone and Joint Decade 2000–2010*, a OMS reforça o gasto desproporcional que o *US National Institutes of Health* teve em 1999, com os fundos de pesquisa para o tratamento do câncer (US\$ 3,4 bilhões), comparado com US\$ 137 milhões para com a osteoporose (56).

Por outro lado, desde 1948, após a Declaração Universal dos Direitos Humanos, a Organização das Nações Unidas vem estabelecendo recomendações no sentido do acesso universal aos serviços de Planejamento Familiar e que estes serviços façam parte dos Serviços de Saúde Pública, oferecendo métodos contraceptivos que permitam prevenir a gravidez. Assim sendo, a assistência em planejamento familiar deve incluir acesso à informação e a todos os métodos e técnicas para concepção e anticoncepção, cientificamente aceitas, inclusive no que diz respeito ao plano econômico e à aprovação popular.

No Brasil, a Constituição Federal regulamenta, pela Lei no. 9.263 e sancionada em 12 de janeiro de 1996, o planejamento familiar – *“Para fins desta Lei, entende-se planejamento familiar como o conjunto de ações de regulação da fecundidade que garanta direito igual de constituição, limitação ou aumento da prole pela mulher, pelo homem ou pelo casal.”*

Atualmente, o Ministério da Saúde (MS), através do Programa de Saúde da Mulher, e das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, fornecem medicamentos anticoncepcionais gratuitamente. Para o ano de 2009 - 2010, o

MS fez uma previsão de distribuição de 1,65 milhão de ampolas do injetável trimestral AMP-D a municípios com mais de 5 mil habitantes (57).

Frente a estes dois aspectos, osteoporose e planejamento familiar, o método contraceptivo injetável trimestral AMP-D vem chamando a atenção das autoridades nacionais e internacionais pelo hipoestrogenismo gerado pelo método e, conseqüentemente, a perda óssea, que poderia elevar o risco de fratura por osteoporose.

Dessa forma, e há algum tempo, foi introduzida na bula do AMP-D dos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá (19, 20, 58) uma orientação com relação a esta possível reação adversa, estabelecendo restrições ao seu uso e limitando sua aplicação a não mais de 2 anos, apesar de ser um método prático, eficaz e de custo baixo dentro dos programas de planejamento familiar, sendo que o possível efeito deletério sobre a DMO ainda é controverso.

Assim sendo, este estudo teve como objetivo avaliar a DMO nas usuárias de AMP-D e em mulheres na pós-menopausa que foram usuárias até a menopausa e que haviam medido a DMO previamente aos 1-2 ou 3 anos após a menopausa. Disto, não se encontraram diferenças estatisticamente significantes entre a DMO das usuárias de AMP-D com as usuárias do DIU TCU 380A, a não ser nas mulheres entre 13-15 anos de uso.

Estes resultados são significativos devido ao conhecido hipoestrogenismo promovido por este método anticoncepcional, o qual é a maior variável

associada com perda de massa óssea, após os fatores genéticos e a falência gonadal na pós-menopausa ou por falência ovariana prematura (12, 14, 15).

Estes dados, apesar de limitados, estão na contramão das orientações dadas pelo *USFDA* em 2004 (19), e seguidas pelo *United Kingdomn Committe on Safety of Medicines* (20) e *The Canadian Health Authority* (57), de inserir na bula deste contraceptivo a orientação para que não seja usado por mais de dois anos consecutivos por elevar o risco de fraturas ósseas.

E estão na mesma direção da declaração da OMS (21) de não restringir seu uso e somente alertar as mulheres acima de 45 anos. Afirmação reforçada pela recente declaração do *American College of Obstetrician and Gynecologists* (ACOG) (59) e do Consenso Canadense de Quebec (60).

A redução da massa óssea pelo uso do método também foi observada neste estudo. Entretanto, somente nas usuárias de 13-15 anos mostrou-se estatisticamente significativa. Antes de 13 anos de uso do método ou na pós-menopausa isso não foi observado, reforçando as declarações de Kauntiz *et al.* (61) e de Kauntiz e Grimes (62) de que as restrições impostas pelo *USFDA* ao uso do contraceptivo AMP-D eram inapropriadas e causavam restrições às mulheres americanas por expô-las a uma desvantagem com relação às opções de métodos contraceptivos, gerando graves problemas de saúde pública nos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido.

Provavelmente, a advertência colocada na bula deste anticoncepcional fosse resultado da preocupação da comunidade científica responsável em

minimizar as reações adversas deste medicamento, mas foi adotada com base em fatos pouco evidentes e levando a incertezas em relação a essa possibilidade de diminuição da DMO, como em alguns estudos (33, 34, 35) e, por outro lado, o inverso, ou seja, não afetando a DMO (32).

Este trabalho avaliou a DMO em mulheres na idade reprodutiva e na pós-menopausa e a principal limitação de ambos os estudos foi o tamanho da amostra. No primeiro projeto, apesar de serem estudadas mulheres com até 15 anos de uso, a média foi de 6,4 anos, semelhante ao ocorrido em outro estudo (17). Já no segundo estudo, somente 24 mulheres ex-usuárias de AMP-D, de um estudo anterior, apresentaram-se para reavaliar a DMO ou serem enquadradas nos critérios de exclusão (55).

Neste sentido, a diminuição da DMO tem sido relatada principalmente nos primeiros dois anos de uso do método. No entanto, isto também é controverso. O estudo Tang et al. (49) não encontrou essa relação. Entretanto, em outros estudos, a diminuição da DMO foi observada, principalmente com o passar dos anos de uso do método (39, 41).

Outra limitação deste estudo foi a área de avaliação da DMO. O estudo da DMO preferencialmente deveria ser feito na coluna ou no fêmur, já que são as regiões do esqueleto com melhor acurácia. No entanto, outras partes do esqueleto também são consideradas como bom indicador de perda óssea, como na região do antebraço (11).

Dessa forma, este estudo avaliou a DMO nas regiões distal e ultradistal do rádio, por dispormos deste tipo de equipamento e também por ter sido utilizada e recomendada em outros trabalhos sem comprometimento dos resultados. Jones e Davie (63) avaliaram a DMO no antebraço de mulheres que haviam sido avaliadas pela DMO no colo do fêmur e na coluna e encontram em 62% das vezes correlação entre a DMO do antebraço, fêmur e coluna com 89% de especificidade da área estudada. Além disso, Picard et al. (64) encontraram 83% de sensibilidade e 84% de especificidade no uso da DMO no antebraço e o diagnóstico de osteoporose.

E, finalmente, a principal restrição deste estudo foi não ter sido avaliado o risco de fratura, que, segundo a literatura, é o melhor padrão para avaliação de fatores de risco para osteoporose (63,11,64).

Apesar destas limitações, este estudo encontrou duas variáveis relacionadas à DMO, além do uso do AMP-D. O IMC mostrou-se diretamente relacionado com a DMO enquanto que a idade foi o inverso. Em estudo recente com adolescentes americanas usuárias de AMP-D foi observada uma relação positiva entre a DMO do fêmur e da coluna com o aumento do peso na diminuição da perda óssea (65).

Entretanto, com relação à idade, a relação observada foi inversa, ou seja, quando mais avançada a idade, menor a DMO. Porém este achado já era esperado, visto que a osteoporose está diretamente relacionada com o avanço da idade, devido, principalmente, à falência gonadal (14,15).

Dessa forma, conclui-se que, apesar dos dados deste estudo mostrarem uma diferença estatisticamente significativa entre a DMO das usuárias de 13-15 anos de uso de AMP-D em relação às usuárias do DIU e a DMO da região distal do rádio em ex-usuárias de AMP-D no primeiro ano de menopausa ter sido significativamente maior do que no terceiro ano de menopausa, acreditamos ser inapropriada a advertência encontrada na bula do contraceptivo injetável acetato de medroxiprogesterona de depósito, e que as autoridades responsáveis deveriam rever essa advertência tanto para as usuárias quanto para os profissionais de saúde envolvidos.

## 6. Conclusões

---

### ■ Primeiro estudo

As DMO das regiões distal e ultradistal do rádio foram significativamente menores entre as usuárias de AMP-D quando comparadas com as usuárias de DIU TCu 380<sup>a</sup>, somente após 13 e 15 anos de uso.

### ■ Segundo estudo

A DMO da região distal do rádio em ex-usuárias de AMP-D no primeiro ano de menopausa foi significativamente maior que no terceiro ano de menopausa.

## 7. Referências Bibliográficas

---

1. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases - National resource Center. Osteoporosis Overview. December 2006.[online].Disponível em: URL: <http://www.osteoporosis.org/newlife>.
2. Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;17(5 Suppl):505S-11S.
3. Lederman R, Marques Neto JF. Osteoporose - Brasil Ano 2000. *Osteology*. 1999; 2:1, 17-20.
4. Martini LA, Moura EC, Santos LC, Malta DC, Pinheiros MM. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43:107-16.
5. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis: Report of a WHO study group. Geneva: WHO (WHO technical report series 843); 1994.
6. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. March 2000; 27-9.
7. Manolagas SC, Jilka RL. Mechanisms of disease: Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emergency insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995; 332:305-11.

8. Sizenfeld VL. Osteoporose. Diagnóstico e tratamento. São Paulo: Ed. Sarvier; 2000. p 337-51.
9. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril*. 2002;77:34-41.
10. Schonau E. The peak bone mass concept: Is it still relevant? *Pediatr Nephrol*. 2004; 19:825-31.
11. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996; 312:1254-9.
12. World Health Organization. Statement on hormonal contraception and bone health. Geneva: WHO; 2005.
13. Barad D, Kooperberg C, Wactawski-Wende J, Liu J, Hendrix S, Watts NB. Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Women's Health Initiative observational cohort study. *Fertil Steril*. 2005; 84:374-83.
14. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception*. 2006; 73:470-87.
15. Bahamondes L. Does the use of hormonal contraceptives affect bone mineral density? *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2007; 2:141-53.
16. Klitsch M. Injectable hormones and regulatory controversy: an end to the long-running story? *Fam Plan Perspect*. 1993;25:37-40.
17. Gbolade B, Ellis S, Murby B, Randall S, Kirkman J. Bone density in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. *BJOG*. 1998;105:790-4.

18. Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L, Marchi NM, Castro S, Diaz J et al. The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera. *Contraception*. 2000; 62:23-7.
19. United States Food and Drug Administration. Talk paper black box warning added concerning long-term use of Depo-Provera contraceptive injection. November 17; 2004.
20. Duff G. Updated prescribing advice on the effect of Depo-Provera contraception on bones. *HSS (MD)*. 2004; 39-2004.
21. d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception*. 2006;73(5):443-4.
22. Virutamasen P, Wangsuphachart S, Reinprayoon D, Kriengsinyot R, Leepipatpaiboon S, Gua C. Trabecular bone in long-term depot-medroxyprogesterone acetate users. *Asia-Oceania J Obst Gynaecol* 1994;20:269-74.
23. Taneepanichksul S, Intaraprasert S, Theppisai U, Chaturachinda K. Bone mineral density during long-term treatment with Norplant implants and depot medroxyprogesterone acetate. A cross sectional study of Thai women. *Contraception*. 1997a; 56:153-5.
24. Taneepanichksul S, Intaraprasert S, Theppisai U, Chaturachinda K. Bone mineral density in long-term depot medroxyprogesterone acetate acceptors. *Contraception*. 1997b; 56:1-3.
25. Cundy T, Cornish J, Roberts H, Elder H, Reid IR. Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 569-73.

26. Paiva LC, Pinto-Neto AM, Faúndes A. Bone density among long-term users of medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. *Contraception*. 1998; 58:351-5.
27. Bahamondes L, Perrotti M, Castro S, Faúndes D, Petta C, Bedone A. Forearm bone density in users of Depo-Provera as a contraceptive method. *Fertil Steril*. 1999;71:849-52.
28. Scholes D, La Croix AZ, Ott S M, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for Contraception. 1999;93:233-8.
29. Tang OS, Tang G, Yip P, Li B, Fan S. Long-term depot-medroxyprogesterone acetate and bone mineral density. *Contraception* 1999;59:25-9.
30. Petitti DB, Piaggio G, Metha S, Cravioto MC, Meirik O. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. *Obstet Gynecol*. 2000;95:736-44.
31. Ott SM, Scholes D, LaCrois AZ, Ichikazawa LE, Yoshida CK, Barlow WE. Effects of contraceptive use on bone biochemical markers in young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:179-85.
32. Perrotti M, Bahamondes L, Petta C, Castro S. Forearm bone density in long-term users of oral combined contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001;76:469-73.
33. Tharnprisarn W, Taneepanichskul S. Bone mineral density in adolescent and young Thai girls receiving oral contraceptives compared with depot medroxyprogesterone acetate: a cross sectional study in young Thai women. *Contraception*. 2002;66:101-3.

34. Wanichsetakul P. Bone mineral density at various anatomic bone sites in women receiving combined oral contraceptives and depo-medroxyprogesterone acetate for contraception. *Contraception*. 2002;65: 407-10.
35. Beksinska ME, Smit JA, Kleinschmidt I, Farley TMM, Mbatha F. Bone mineral density in women aged 40-49 years using depot-medroxyprogesterone acetate, norethisterone enanthate or combined oral contraceptives for contraception. *Contraception*. 2005;71:170-5.
36. Cundy T, Reid I. Depot medroxyprogesterone and bone density. *BMJ*. 1994;308:1567-8.
37. Cundy T, Ames R, Horne A, Clearwater J, Roberts H, Gamble G et al. A randomized controlled trial of estrogen replacement therapy in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. *JCI Endocrinol Metabol*. 2003;88:78-81.
38. Naessen T, Olsson SE, Gudmundson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women. *Contraception*. 1995;52:35-9.
39. Scholes D, La Croix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology*. 2002;13:581-7.
40. Merki-Feld GS, Neff M, Keller PJ. A 2-year prospective study on the effects of effects of depot medroxyprogesterone acetate on bone mass- response to estrogen and calcium therapy in individual users. *Contraception*. 2003;67: 79-86.
41. Berenson AB, Breikopf CR, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol*. 2004;103:899-906.

42. Clark MK, Sowers MR, Nichols S, Levy B. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2004;82:1580-6.
43. Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, Zibners L, Naumovski Z. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depot Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. *J Pediatr.* 1996;129:671-6.
44. Cromer BA, Stager M, Bonny A, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health.* 2004; 35;434-41.
45. Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescents girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:42-7.
46. Busen NH, Britt RB, Rianon N. Bone mineral density in a cohort of adolescent women using depot medroxyprogesterone acetate for one to two years. *J Adolesc Health.* 2003;32:257-9.
47. Lara-Torre E, Edwards CP, Perlman S, Hertweck SP. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004;17:17-21
48. Scholes D, La Croix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. The association between depot medroxyprogesterone acetate contraception and bone mineral density in adolescent women. *Contraception.* 2004;69:99-104.

49. Tang OS, Tang G, Yip PS, Li B. Further evaluation on long-term depot-medroxyprogesterone acetate use and bone mineral density: a longitudinal cohort study. *Contraception*. 2000;62:161-4.
50. Lappe JM, Stegman MR, Recker RR. The impact of lifestyle factors on stress fractures in female Army recruits. *Osteoporos Int*. 2001;12:35-42.
51. Watson KC, Lentz MJ, Cain KC. Associations between fracture incidence and use of depot medroxyprogesterone acetate and anti-epileptic drugs in women with developmental disabilities. *Womens Health Issues*. 2006;16:346-52.
52. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. The effects of depot medroxyprogesterone acetate and intrauterine device use on fracture risk in Danish women. *Contraception*. 2008;78:459-64.
53. Meier C, Brauchili YB, Jick SS, Kraenzlin ME, Meier CR. Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. *J Clin Endocrin Metab*. 2010;95:4909-16.
54. Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception*. 2006;73:445-69.
55. Sanches L, Marchi NM, Castro S, Julianato CT, Villarroel M, Bahamondes L. Forearm bone mineral density in postmenopausal former user of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. 2008; 78:365-9.
56. Bulletin of the World Health Organization. The Bone and Joint Decade 2000 – 2010. *Bull World Health Organ*. Geneva: WHO. Sept.2003. v. 81,n9.
57. Ministério da Saúde. Programa de Saúde da Mulher.[on-line] 2011. Disponível em: URL: <http://www.portal.saude.gov.br>.

58. The Canadian Health Authority [on-line] 2011. Disponível em: URL:  
<http://www.hc-sc.gc.ca>.
59. American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) [on-line]. 2011.  
Disponível em URL: <http://www.familypact.org>.
60. Guilbert ER, Brown JP, Kaunitz AM. The use of depot-medroxyprogesterone acetate in contraception and its potential impact on skeletal health. *Contraception*. 2009;79:167-77.
61. Klitsch M. Injectable hormones and regulatory controversy: an end to the long-running story? *Fam Plan Perspect*. 1993;25:37-40.
62. Kaunitz AM. Depo-Provera's black box: time to reconsider? *Contraception*. 2005; 72:165-7.
63. Kaunitz AM, Grimes DA. Removing the black box warning for depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. 2011; 84, 212-3.
64. Jones T, Davie MW. Bone mineral density at distal forearm can identify patients with osteoporosis at spine or femoral neck. *Br J Rheumatol*. 1998; 37:539-43.
65. Picard D, Brown JP, Rosenthal L. Ability of peripheral DXA measurement to diagnose osteoporosis as assessed by central DXA measurement. *J Clin Densitom*. 2004;7:111-8.
66. Bonny AE, Secic M, Cromer BA. Relationship between weight and bone mineral density in adolescents on hormonal contraception. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24:35-8.

## 8. Anexos

---

### 8.1. Anexo 1 – Lista de Verificação

#### **ESTUDO PROSPECTIVO DA AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA PELA DENSITOMETRIA EM MULHERES USUÁRIAS ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA - DEPO (AMP-D)**

- **Critérios de inclusão:**

- Usuárias de AMP-D
- Uso de DIU TCU380A

- **Critérios de exclusão:**

- Presença de gravidez ou de lactação nos 12 meses prévios à entrada no estudo.
- Doenças crônicas como diabetes, falha renal, hiper ou hipoparatiroidismo, hiper ou hipotiroidismo, hepatite, câncer ou doença hipofisária.
- Uso de alguns medicamentos: cálcio, vitamina D, anticonvulsivantes, corticosteróides, diuréticos tiazídicos, hormônios tiroideanos.

## 8.2. Anexo 2 – Instrumento (Formulário/questionário)

### ESTUDO PROSPECTIVO DA AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA PELA DENSITOMETRIA EM MULHERES USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA - DEPO (AMP-D)

#### FICHA DE COLETA DE DADOS

Data:   .   .

Nº no estudo:    -

<input type="checkbox"/> AMP-DEPO	Tempo de uso em meses: <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> DIU Tcu380A

<b>ANTECEDENTES PESSOAIS</b>		
Idade:	<input type="text"/> <input type="text"/> anos	
Cor da pele:	<input type="checkbox"/> Branca	<input type="checkbox"/> Não branca
Escolaridade:	<input type="checkbox"/> Analfabeta	<input type="checkbox"/> 1º grau completo
	<input type="checkbox"/> 1º grau incompleto	<input type="checkbox"/> 2º grau completo
	<input type="checkbox"/> 2º grau incompleto	<input type="checkbox"/> Superior <input type="checkbox"/> Outro
Ocupação:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Peso <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg	Altura <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm	IMC: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

<b>HÁBITOS DE VIDA</b>		
<b>A senhora fuma?</b>		
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim ⇒ Há quanto tempo? <input type="text"/> <input type="text"/> anos.	Quantos cigarros/dia? <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>A senhora toma café?</b>		
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim ⇒ Há quanto tempo? <input type="text"/> <input type="text"/> anos.	Quantos cafés/dia? <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>A senhora consome bebidas alcoólicas?</b>		
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim ⇒ Há quanto tempo? <input type="text"/> <input type="text"/> anos.	Quantas doses/dia? <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>Faz alguma atividade física (por ex. Ginástica):</b>	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
<b>Lava roupas manualmente?</b>	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

### ANTECEDENTES GINECO OBSTÉTRICOS

Idade da menarca:  anos      G  P  A  C

Tempo de amenorreia:       DUM: ..

Menstrua regularmente:  Sim       Não

Quantos filhos foram amamentados:

Tempo total de **amamentação exclusiva** (no total de filhos):  meses

Tempo total de **amamentação parcial** (no total de filhos):  meses

Estradiol sérico:  pg/ml

### USO ANTERIOR DE ANTICONCEPÇÃO HORMONAL

Método:       AMP-D       Injetável mensal       ACO       Nenhum

Por quanto tempo:  meses

### ANTECEDENTES CLINICOS

Uso crônico de medicamentos:       Não       Sim Qual? \_\_\_\_\_

Doenças crônicas:       Não       Sim Qual? \_\_\_\_\_

### DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

DMO distal: . g/cm<sup>2</sup>      DMO ultradistal: . g/cm<sup>2</sup>

**OBSERVAÇÕES:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Questionário aplicado por: \_\_\_\_\_

Densitometria óssea aplicada por: \_\_\_\_\_

-----

Iniciais       PF

### 8.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### **ESTUDO PROSPECTIVO DA AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA PELA DENSITOMETRIA EM MULHERES USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA - DEPO (AMP-D)**

Nome da participante: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Eu fui informada que está sendo realizado o “Estudo prospectivo da avaliação da massa óssea pela densitometria em mulheres usuárias de Acetato de Medroxiprogesterona de depósito (Depo-provera)”. O objetivo deste estudo é avaliar a massa dos ossos do meu antebraço para saber se há a presença de uma doença que afeta os ossos, e que pode aparecer quando se usa um método para evitar gravidez que contém hormônios, como Depo-Provera. Para participar da pesquisa terei que responder um questionário sobre meus dados pessoais, minhas gravidezes, partos, amamentação dos meus filhos, hábitos, atividade no trabalho e atividade física. Também irão tirar algumas medidas como peso e altura. Terei que fazer um exame que libera raios-X em quantidade que não afeta minha saúde. O questionário, as medidas e a densitometria dos ossos serão tiradas uma única vez no dia de hoje.

Após receber toda a informação sobre o estudo, poderei perguntar todas as minhas dúvidas sobre a participação no estudo e sobre a doença que afeta os ossos, as conseqüências futuras e como evitá-la.

Também fui informada que não receberei pagamento ou ajuda financeira por participar deste estudo.

Fui esclarecida que no caso de não querer participar do estudo, a atenção que receberei no ambulatório, nesta consulta assim como em consultas posteriores, será a mesma sem nenhum prejuízo.

No caso de novas dúvidas, depois de ter ido embora, posso ligar ou procurar pessoalmente o pesquisador responsável para esclarecê-las, Dr. Alexandre S. Viola, RG: 25.799.493-2, telefone: (19) 3521-7176, ou (19) 3289-2856, de segunda a sexta feira das 8:00 às 12:30 hs. Se tiver alguma dúvida sobre os aspectos éticos da pesquisa, também poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp pelo telefone (19) 35218936, em horário comercial.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura da voluntária.

---

Assinatura do pesquisador

#### 8.4. Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Controle

### ESTUDO PROSPECTIVO DA AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA PELA DENSITOMETRIA EM MULHERES USUÁRIAS ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA - DEPO (AMP-D)

Nome da participante: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Eu fui informada que está sendo realizado o “Estudo prospectivo da avaliação da massa óssea pela densitometria em mulheres usuárias de Acetato de Medroxiprogesterona de depósito (Depo-provera) e comparada com mulheres, como eu, usuária de DIU TCU 380<sup>ª</sup>”. O objetivo deste estudo é avaliar a massa dos ossos do meu antebraço para saber se é diferente da massa óssea das mulheres que usam um método para evitar gravidez que contém hormônios, como Depo-Provera. Para participar da pesquisa terei que responder um questionário sobre meus dados pessoais, minhas gravidezes, partos, amamentação dos meus filhos, hábitos, atividade no trabalho e atividade física. Também irão tirar algumas medidas como peso e altura. Terei que fazer um exame que libera raios-X em quantidade que não afeta minha saúde. O questionário, as medidas e a densitometria dos ossos serão tiradas uma única vez no dia de hoje.

Após receber toda a informação sobre o estudo, poderei perguntar todas as minhas dúvidas sobre a participação no estudo e sobre a doença que afeta os ossos, as consequências futuras e como evitá-la.

Também fui informada que não receberei pagamento ou ajuda financeira por participar deste estudo.

Fui esclarecida que no caso de não querer participar do estudo, a atenção que receberei no ambulatório, nesta consulta assim como em consultas posteriores, será a mesma sem nenhum prejuízo.

No caso de novas dúvidas, depois de ter ido embora, posso ligar ou procurar pessoalmente o pesquisador responsável para esclarecê-las, Dr. Alexandre S. Viola, RG: 25.799.493-2, telefone: (19) 3521-7176, ou (19) 3289-2856, de segunda a sexta feira das 8:00 às 12:30h. Se tiver alguma dúvida sobre os aspectos éticos da pesquisa, também poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp pelo telefone (19) 35218936, em horário comercial.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura da voluntária

---

Assinatura do pesquisador