

**LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA**

---

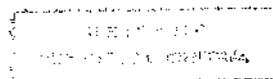
**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE USUÁRIAS DE ACETATO  
DE MEDROXIPROGESTERONA INJETÁVEL COMO  
ANTICONCEPCIONAL COMPARADA À DE NÃO-USUÁRIAS,  
NO MENACME E NA PÓS-MENOPAUSA**

---

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA  
AO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR  
EM MEDICINA, ÁREA DE TOCOGINECOLOGIA**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO**

**CAMPINAS / UNICAMP  
1997**



UNIDADE	BC
DE GRUPO	
T/UNICAMP	
P166d	
	30371
	28/197
	<input checked="" type="checkbox"/>
	RB 14,00
	22/08/97

CM-00097979-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

P166d

Paiva, Lúcia Helena Simões da Costa

Densidade mineral óssea de usuárias de acetato de medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional comparada a de não-usárias, no menacme e na pós-menopausa / Lúcia Helena Simões da Costa Paiva. Campinas, SP : [s.n.], 1997. \*

Orientador : Aarão Mendes Pinto-Neto

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Anticoncepção. 2. Medroxiprogesterona. 3. Densitometria. 4. Osteoporose. I. Aarão Mendes Pinto-Neto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

## Banca Examinadora de Tese de Doutorado

Aluna: Lúcia Helena Simões da Costa Paiva

---

Orientador: Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto

---

### Membros:

1

2

3

4

5

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

Data: 20/03/97

***DEDICATÓRIA***

---

Aos meus pais, pelo carinho, apoio e dedicação

Ao meu marido, José Luiz, pelo carinho e  
incentivo em todos os momentos

## ***AGRADECIMENTOS***



## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, exemplo de orientador e de dedicação à vida acadêmica, pela grande amizade e incentivo desde o início da minha carreira.

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes, pelos ensinamentos na área de metodologia de pesquisa, apoio e sugestões que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. João Francisco Marques Neto, pelo apoio e conhecimentos transmitidos.

Ao Prof. Dr. Eduardo Lane, pela confiança e oportunidades oferecidas.

À Prof<sup>ª</sup>.Dr<sup>ª</sup>.Sophie Derchain, pela amizade e sugestões que contribuíram para a elaboração final deste trabalho.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Salete Costa Gurgel, pela amizade e forma cuidadosa com que avaliou este trabalho.

À Dr<sup>ª</sup>. Adriana Orcesi Pedro, pela amizade e solicitude sempre presentes.

Ao Dr. Silval Fernando Cardoso Zabaglia, pela amizade e apoio.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, pela amizade, ensinamentos e apoio constantes.

Às enfermeiras e funcionárias do Ambulatório de Planejamento Familiar, em especial a Sara Xavier Lima Castro, Márcia Aparecida Ramos, Maria Aparecida Lara de Pádua e Miriam Fernandes Souza Silva, pela imensa ajuda na realização deste trabalho.

Aos médicos e funcionários do Setor de Medicina Nuclear, em especial ao Dr. Marcelo Livorsi da Cunha pela colaboração prestada.

À Maria Helena de Souza e Elaine Guelli, pelo trabalho estatístico.

Ao Klésio Divino Palhares, pelo eficiente trabalho e ajuda na digitação e preparo do material audiovisual.

Às enfermeiras e funcionárias do Ambulatório de Menopausa, pela colaboração.

À Sueli Chaves, pela ajuda na revisão bibliográfica.

Às pacientes, meus sinceros agradecimentos.

Este estudo teve o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP.

## ***LISTA DE TABELAS***

---

---

## LISTAS DE TABELAS

- Tabela 1** Características das mulheres, segundo grupo de não-usuárias no menacme, usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa
- Tabela 2** Antecedentes tocoginecológicos segundo grupo de não-usuárias no menacme, usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa
- Tabela 3** Médias de algumas variáveis relacionadas ao status hormonal, segundo grupo de não-usuárias no menacme, usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa
- Tabela 4** Médias da DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD
- Tabela 5** Médias da DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa
- Tabela 6** Médias da DMO (% do adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD
- Tabela 7** Médias da DMO (% do adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa
- Tabela 8** Médias de *Z-score* (adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD
- Tabela 9** Médias de *Z-score* (adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa

- Tabela 10** Distribuição percentual em categorias de Z-score (adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD
- Tabela 11** Distribuição percentual em categorias de Z-score (adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa
- Tabela 12** Variáveis associadas à DMO do colo do fêmur de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD (n=120)
- Tabela 13** Variáveis associados à DMO da coluna lombar (L2-L4) de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD (n=120)
- Tabela 14** Variáveis associadas à DMO do colo do fêmur de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa (n=121)
- Tabela 15** Variáveis associadas à DMO da coluna lombar (L2-L4) de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós menopausa (n=121)
- Tabela 16** Risco relativo estimado (OR) de osteopenia/osteoporose do colo do fêmur em usuárias de AMPD
- Tabela 17** Risco relativo estimado (OR) de osteopenia/osteoporose da coluna lombar em usuárias de AMPD
- Tabela 18** Correlação entre o tempo de uso de AMPD e DMO do colo do fêmur e coluna lombar
- Tabela 19** Variáveis associadas à DMO do colo do fêmur de usuárias de AMPD (n=66)
- Tabela 20** Variáveis associadas à DMO da coluna lombar (L2-L4) de usuárias de AMPD (n=66)

## ***SIGLAS E ABREVIATURAS***

---

---

## **SIGLAS E ABREVIATURAS**

% - Porcentagem

® - Marca Registrada

ACO - Anticoncepcional Combinado Oral

AMPD - Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito

CAISM - Centro de Atenção Integral à Saúde Da Mulher

CV - Coeficiente de Variação

DGP - Diagnostic Products Corporation

DEXA - Dual Energy X-Ray Absorptiometry

DIU - Dispositivo Intra-Uterino

DMO - Densidade Mineral Óssea

DP - Desvio Padrão

DPA - Dual Photon Absorptiometry

DTG - Departamento de Tocoginecologia

FDA - Food and Drug Administration

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

g/cm<sup>2</sup> - Gramas por Centímetro Quadrado

GnRH - Gonadotropin Releasing Hormone

HC - Hospital das Clínicas

IMC - Índice de Massa Corporal

Kg - Quilogramas

L2 - Segunda Vértebra Lombar

L4 - Quarta Vértebra Lombar

LH - Hormônio Luteinizante

m<sup>2</sup> - Metro ao Quadrado

ml - Mililitros

N - Número de Casos

OMS - Organização Mundial da Saúde

PTH - Hormônio Paratireoideo

SPSS/PC+ - Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

VDR - Vitamin D Receptor

WHO - World Health Organization

# SUMÁRIO

## RESUMO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
2.1. Objetivo geral .....	17
2.2. Objetivos específicos.....	17
<b>3. SUJEITOS E MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
3.1. Desenho do estudo .....	19
3.2. Critérios de admissão no grupo de usuárias de AMPD.....	19
3.3. Critérios de admissão no grupo de não-usuárias no menacme .....	20
3.4. Critérios de admissão no grupo de não-usuárias na pós-menopausa .....	20
3.5. Critérios de exclusão.....	21
3.6. Tamanho da amostra.....	21
3.7. Variáveis estudadas .....	21
3.8. Coleta de dados .....	24
3.9. Processamento dos dados .....	25
3.10. Análise dos dados .....	25
3.11. Aspectos éticos .....	26
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>28</b>
4.1. Características dos sujeitos, antecedentes tocoginecológicos e status hormonal de acordo com os grupos: Análise bivariada. ....	28
4.2. Comparação das medidas da DMO em g/cm <sup>2</sup> , porcentagem (%) do adulto jovem e valores de Z-score (adulto jovem) de acordo com os grupos: Análise bivariada.....	32
4.3. Variáveis associadas à DMO do colo do fêmur e coluna lombar (L2-L4) de acordo com os grupos: Análise múltipla.....	40
4.4. Análise da DMO do colo do fêmur e coluna lombar (L2-L4) no grupo de usuárias de AMPD .....	44
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	<b>63</b>
<b>7. ANEXOS</b> .....	<b>65</b>
<b>8. SUMMARY</b> .....	<b>78</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>79</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>92</b>

***RESUMO***

---

---

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a densidade mineral óssea de usuárias de acetato de medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional comparada à de não-usuárias, no menacme e na pós-menopausa. Tratou-se de um estudo de corte transversal com 72 usuárias de AMPD, há pelo menos um ano, acompanhadas no Ambulatório de Planejamento Familiar do DTG / CAISM / UNICAMP, comparadas a 64 não-usuárias no menacme e a 60 não-usuárias na pós-menopausa. Todas as pacientes realizaram uma avaliação da densidade mineral óssea da coluna lombar, colo do fêmur, trocânter e triângulo de Ward, através da densitometria óssea (DEXA-dual energy x-ray absorptiometry-Lunar DPX). Realizou-se também uma dosagem de estradiol plasmático por radioimunoensaio. A idade média das usuárias de AMPD, não-usuárias no menacme e não-usuárias na pós-menopausa foi de 31,8; 31,1 e 52,4 anos, respectivamente. As concentrações médias de estradiol plasmático foram de 149,9 pg/ml para as não-usuárias no menacme, 55,7 pg/ml para as usuárias de AMPD ( $p < 0,001$ ) e 30,2 pg/ml para as menopausadas ( $p < 0,001$ ). A densidade mineral óssea das usuárias de AMPD foi significativamente menor que a das não-usuárias no menacme nas quatro regiões avaliadas ( $p < 0,01$ ). Quando comparada às menopausadas, a densidade mineral óssea foi significativamente maior no colo do fêmur ( $p < 0,004$ ); triângulo de Ward ( $p < 0,001$ ) e coluna lombar ( $p < 0,001$ ). Cerca de 37,5% das usuárias de AMPD apresentaram valores de Z-score (adulto jovem) na coluna lombar abaixo de -1 desvio-padrão (DP) comparada a 17,2% das não-usuárias no menacme ( $p < 0,01$ ) e a 65% das menopausadas ( $p < 0,002$ ). A análise de regressão múltipla mostrou que os fatores associados à DMO foram o índice de massa corporal, o uso prévio de anticoncepcionais orais combinados, a paridade, a idade, pertencer ao grupo de usuárias de AMPD, o tempo de amenorréia, a amamentação e a cor branca. Esses resultados sugerem uma diminuição da densidade mineral óssea em usuárias de AMPD como anticoncepcional.

## **1. INTRODUÇÃO**

---

---

# 1. INTRODUÇÃO

Define-se a osteoporose como uma doença caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do osso, levando a um aumento da fragilidade óssea e, conseqüentemente, maior risco de fraturas (WHO, 1994). Os locais mais propensos a fraturas são o colo do fêmur, as vértebras e o antebraço. Essas fraturas causam um significativo aumento da morbidade, mortalidade e alto custo para a paciente e para os serviços de saúde (MARQUES-NETO & LEDERMAN, 1995).

É uma doença metabólica do osso e os mecanismos que a determinam são multifatoriais e dependem da interação entre o processo de remodelação óssea, os hormônios sistêmicos e o sistema de regulação local (MELTON III, 1993; DEMPSTER, 1995).

A remodelação óssea é um processo cíclico que ocorre através de uma interação contínua entre a reabsorção e a formação óssea. As principais células envolvidas neste processo são os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, promovendo uma verdadeira escavação no osso e liberando grande quantidade de mineral do esqueleto. Após esta fase, os osteoclastos deixam o local de reabsorção e são substituídos por células formadoras do tecido ósseo, os osteoblastos. O resultado da atividade dessas células é o preenchimento das

cavidades com tecido ósseo recém-sintetizado (BIANCO, MARONE, LEWIN, 1996).

Esse ciclo de remodelação depende da interação complexa entre o hormônio paratireoidiano (PTH), a calcitonina, os esteróides sexuais, os glicocorticóides, os hormônios tireoidianos, além da vitamina D e do aporte de cálcio. Fatores locais como as citocinas, prostaglandinas e outros fatores de crescimento também estão envolvidos. Além disso, fatores mecânicos e físicos também influenciam a formação óssea através de mecanismos não totalmente esclarecidos. Essa seqüência de eventos constitui um mecanismo de auto-reparação da estrutura óssea, preservando sua massa e arquitetura (CANALIS, 1993; DEMPSTER, 1995; GAMBERT, SCHULTZ, HAMDY, 1995; SILVER & EINHORN, 1995; BIANCO et al., 1996).

Embora a osteoporose tenha sido descrita há mais de 100 anos, coube a ALBRIGHT, em 1940, reconhecer que esta doença era mais freqüente em mulheres na pós-menopausa e em idades mais avançadas, surgindo então as primeiras descrições de dois tipos de osteoporose involucional: uma relacionada à menopausa e outra à senilidade.

---

ALBRIGHT et al., 1940 apud LINDSAY, R. - Estrogen deficiency. In: RIGGS, L.B. & MELTON III, J.L. ed. - Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. 2. Ed. Philadelphia, Lippincott - Raver Publishers, 1995. p.133-160.

A osteoporose relacionada à pós-menopausa, ocorre geralmente entre os 50 e 65 anos. Determina uma perda acelerada de osso predominantemente trabecular, como resultado de um aumento na reabsorção óssea, com maior incidência de fraturas vertebrais e do antebraço. A osteoporose relacionada à senilidade geralmente se instala após os 75 anos. A perda óssea é lenta e acomete tanto o osso cortical quanto o trabecular, como resultado de uma redução da formação óssea, com maior incidência de fraturas de quadril. (RIGGS & MELTON, 1983; GAMBERT et al., 1995; SILVER & EINHORN, 1995).

A osteoporose pode ser secundária a algumas doenças ou a uso de determinados medicamentos. Apesar de algumas doenças como a síndrome de Cushing (HERMUS et al., 1995) e o hiperparatireoidismo (SEEMAN et al., 1982) apresentarem uma forte associação com a diminuição de massa óssea, são pouco comuns na população geral. Outras são mais freqüentes e estão presentes em cerca de 20% das mulheres e 40% dos homens com fraturas vertebrais ou de quadril (KHOSLA & MELTON III, 1995; KHOSLA, RIGGS, MELTON III, 1995). As mais comuns incluem o hipertireoidismo (ADLIN et al., 1991; GRANT et al., 1995), o diabetes insulino-dependente, o hipogonadismo (ROSS et al., 1991) e distúrbios gineco-endocrinológicos como a hiperprolactinemia e a anorexia nervosa (KLIBANSKI & GREENSPAN, 1986; LAM et al., 1988; DRINKWATER, BRUEMNER, CHESNUT III, 1990;

BACHRACH et al., 1991; RIGOTTI et al., 1991). Distúrbios gastrointestinais como os secundários às gastrectomias e à síndrome de malabsorção também podem levar á osteoporose (CORAZZA et al., 1995; KHOSLA & MELTON III, 1995), Algumas doenças como a insuficiência renal crônica (ISRAEL et al., 1995), neoplasias (CHO et al., 1991), mieloma múltiplo e uma série de outras condições que levam à imobilização (HOUDE et al., 1995; KHOSLA & MELTON III, 1995) podem, por diferentes mecanismos, levar à diminuição da massa óssea. Outras vezes, a causa da diminuição desta massa não é a própria doença mas o uso de medicamentos como corticosteróides, análogos de GnRH, heparina, anticonvulsivantes e outros (LANE, BAPTISTA, ORWOLL, 1991; CAMERON et al., 1995; HOWELL et al., 1995; NEWHALL-PERRY et al., 1995; STEVENSON, 1995; WOLINSKY-FRIENDLAND, 1995).

Assim, a osteoporose é melhor descrita como uma doença multifatorial. Os principais fatores determinantes do seu desenvolvimento são: o pico de massa óssea e a subsequente perda. Define-se o pico de massa óssea como a quantidade máxima de massa óssea que um indivíduo acumula durante o crescimento normal, do nascimento até a maturidade do esqueleto, isto é, o valor máximo de massa óssea atingido antes do início da perda associada à idade (WHO, 1994; HEANEY & MATKOVIC, 1995).

Não se sabe ao certo em que idade um indivíduo atinge o pico de massa óssea, variando na literatura entre o final da adolescência e a terceira década.

THEINTZ et al., (1992) observaram uma acentuada redução no ganho desta massa após os 16 anos. Para MATKOVIC et al., (1994), esse ganho pode ocorrer até a idade média de 18 anos. Já RECKER et al., (1992), observaram um ganho de massa óssea em mulheres até próximo dos 30 anos de idade.

Alguns estudos consideram que esse pico se mantém por um curto período de tempo antes do início da perda relacionada á idade, enquanto outros acreditam que ele permaneça em um platô por vários anos (BUCKWALTER et al., 1995; BIANCO et al., 1996). Ambos os padrões parecem ocorrer, mas variam em diferentes regiões do esqueleto (MATKOVIC et al., 1994; HEANEY & MATKOVIC, 1995). Após atingida a maturidade do esqueleto, os homens geralmente apresentam uma massa óssea cerca de 30 a 50% maior do que as mulheres (STEVENSON & MARSH, 1992).

Admite-se que cerca de 70 a 80% da variabilidade de massa óssea entre os indivíduos seja determinada geneticamente (SMITH et al., 1973; POCOCK et al., 1987). Alguns estudos têm observado que as filhas de mulheres com osteoporose apresentam uma menor massa óssea que controles normais (SEEMAN et al., 1989). Esta influência genética pode estar relacionada a um polimorfismo do gene receptor da vitamina D (VDR) em que indivíduos com genótipo BB apresentam menor massa óssea que indivíduos com genótipo bb (BARGER-LUX et al., 1995; HOWARD et al., 1995; LOONEY et al., 1995). Fatores genéticos também podem ser responsáveis pelas variações na massa

óssea em diferentes grupos étnicos e raciais. Os negros apresentam maior massa óssea e menor incidência de fraturas que indivíduos brancos e asiáticos (LIEL et al., 1988; LUCKEY et al., 1989). Acredita-se que apresentem mecanismos mais eficientes para conservação do cálcio no organismo em decorrência de níveis mais elevados de PTH e vitamina D (BIANCO et. al, 1996).

Apesar da forte influência genética, 20 a 30% da massa óssea podem ser influenciadas por fatores ambientais como a nutrição, o tabagismo, o consumo de álcool, a atividade física, a massa corporal e o "status" hormonal (JOHNSTON & SLEMENDA, 1993).

Dentre os fatores nutricionais, a ingestão de cálcio assume um papel importante porque pode, em condições inadequadas, limitar o pico de massa óssea que um indivíduo poderia alcançar. Os mecanismos de absorção intestinal e de conservação renal de cálcio são ineficientes e não conseguem compensar a sua deficiente ingestão normalmente consumida nas dietas atuais (OSTEOPOSIS, 1995). A eficiência da retenção de cálcio é maior durante a fase de crescimento. Assim, a retenção de cálcio em crianças é de aproximadamente 40% da quantidade ingerida, diminuindo para 20% no jovem e para apenas 4 a 8% em adultos (MATKOVIC & HEANEY, 1992).

Como é prioridade do organismo manter os níveis sanguíneos de cálcio dentro de limites constantes, sempre que as concentrações plasmáticas exigirem, o cálcio será retirado do osso, resultando em uma deteriorização da qualidade óssea (JOHNSTON et al., 1992; OSTEOPOROSIS, 1995).

O tabagismo está associado à redução no pico de massa óssea, à menopausa mais precoce e ao baixo peso, todos considerados fatores de risco para osteoporose (STEVENSON & MARSH, 1992; JENSEN et al., 1995). O etilismo parece estar associado a uma redução da densidade óssea devido a uma dieta inadequada, pouca atividade física e a um efeito direto do álcool sobre a atividade osteoblástica (MONIZ, 1994; PERIS et al., 1995).

O exercício físico aumenta a massa óssea e protege contra a osteoporose. Os mecanismos pelos quais o osso responde à atividade física ainda não são totalmente definidos mas a massa óssea parece aumentar em resposta às forças mecânicas através da gravidade e da contração muscular (DRINKWATER et al., 1984; SNOW-HARTER, CHAY, MARCUS, 1993). Por outro lado, curtos períodos de imobilização podem levar à diminuição da massa óssea (HOUDE et al., 1995).

O peso corporal também apresenta uma correlação positiva com a massa óssea. Pessoas de maior peso corporal apresentam uma absorção de cálcio mais eficiente e um aparato de remodelação óssea menos sensível ao PTH,

conservando mais a massa óssea. Mulheres excessivamente leves, que também são hipogonádicas, podem apresentar uma massa óssea excessivamente baixa. O peso corporal interage com os hormônios gonadais na determinação do pico de massa óssea. Assim, o excesso de peso protege contra os efeitos adversos da deficiência estrogênica sobre o esqueleto e, ao contrário, mulheres muito magras, que também são hipoestrogênicas, podem apresentar uma exagerada perda óssea (LIEL et al., 1988; HEISS et al., 1995).

Apesar de esses fatores estarem estreitamente relacionados à massa óssea, a menopausa por si só é a principal causa de osteoporose em mulheres. A perda da produção de esteróides ovarianos que ocorre na menopausa, particularmente a do estradiol, é a principal responsável pela rápida diminuição de massa óssea que acontece nessa fase da vida. Tal perda leva a um rápido aumento no "turnover" ósseo com a reabsorção excedendo à formação (ELLERINGTON, WHITEHEAD, STEVENSON, 1993). A perda de osso trabecular é maior por ser um osso metabolicamente mais ativo e de maior superfície. A taxa de perda é rápida durante os primeiros cinco a dez anos pós-menopausa e é de aproximadamente 5% ao ano, em locais de grande quantidade de osso trabecular como a coluna vertebral. A perda de osso cortical ocorre mais lentamente e é de aproximadamente 1% ao ano. Em geral, as mulheres perdem cerca de 50% de osso trabecular e 35% de osso cortical durante sua vida (WHITEHEAD & GODFREE, 1992).

Os estrogênios têm atividade anti-reabsortiva mas os mecanismos pelos quais eles exercem seus efeitos sobre os ossos ainda não estão completamente esclarecidos. Esse efeito pode resultar de uma ação direta através da ligação com seu receptor específico no osteoblasto, aumentando a formação óssea (COLSTON, KING, HARWARD, 1989) ou por uma ação indireta através do sistema hormonal, regulando o balanço de cálcio através do aumento da produção de calcitonina, que é um potente inibidor da reabsorção óssea. Podem, também, atuar através de um aumento do PTH, acarretando a diidroxilação da vitamina D, elevando assim a absorção intestinal de cálcio (DeCHERNEY, 1993).

Outro possível mecanismo de ação seria através da inibição da síntese de prostaglandinas, particularmente da prostaglandina E, que atua como regulador local da formação e reabsorção óssea (DeCHERNEY, 1993). Dados adicionais sugerem que os estrogênios podem atuar inibindo os fatores locais que aumentam a atividade osteoclástica, como as citocinas, interleucinas e fatores de crescimento insulina-like (DeCHERNEY, 1993; OSTEOPOROSIS, 1995).

Apesar da forte relação entre os estrogênios e a massa óssea, durante o ciclo menstrual normal, as mulheres estão expostas não somente a altos níveis estrogênicos mas também a grandes quantidades de progesterona, que também

diminuem acentuadamente na menopausa. Por essa razão LIU (1996), afirmou que a menopausa deve ser considerada, conceitualmente, como um estado de hipoestrogenismo e de deficiência de progesterona potencialmente relacionado a muitos dos sintomas associados à menopausa e à diminuição da massa óssea.

Esta constatação provavelmente baseou-se em evidências demonstrando que a progesterona também exerce algum efeito sobre a massa óssea. Tal efeito pode ser direto nos osteoblastos ou indireto, através de uma ação competitiva com os glicocorticóides na ocupação dos receptores osteoblásticos, impedindo que os glicocorticóides inibam os osteoblastos, promovendo, assim, aumento da formação e diminuição da reabsorção óssea (PRIOR, 1990; GALLAGER, KABLE, GOLDFAR, 1991; DeCHERNEY, 1993; OSTEOPOROSIS, 1995).

A maioria dos estudos sobre os efeitos dos estrogênios e progestogênios sobre a massa óssea relaciona-se a mulheres na pós-menopausa. Existem poucos estudos sobre os efeitos dos fatores reprodutivos como a paridade, a lactação e o uso de anticoncepcionais sobre a massa óssea, geralmente com resultados conflitantes (KHOSLA et al., 1995).

Alguns estudos têm mostrado que durante o primeiro trimestre da gravidez pode ocorrer uma demanda de cálcio do esqueleto materno,

coincidindo com o período de mineralização do esqueleto fetal, o que levaria a uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO) (CARBONE et al., 1995; FUNK, SHOBACK, GENANT, 1995). Entretanto, alguns autores referem que a paridade e a ocorrência de abortos não influenciam a DMO (SOWERS et al., 1991; HAMED et al., 1992). E, finalmente, outros relatam que durante a gravidez, os mecanismos hormonais atuam, protegendo os ossos de mulheres grávidas de uma reabsorção excessiva através de um adequado mecanismo de absorção de cálcio. Para esses autores, a alta paridade está associada à maior DMO, protegendo as mulheres da osteoporose (NGUYEN et al., 1995).

A associação entre lactação e supressão de ovulação está bem estabelecida e é a base para se pensar que também exista uma relação entre lactação e metabolismo ósseo. Os dados, porém, são bastante inconclusivos. GOLDSMITH & JOHSTON (1975), observaram que mulheres que amamentaram por pelo menos duas semanas tiveram menor DMO que nulíparas. Esses resultados também foram confirmados em um pequeno grupo de mulheres que apresentaram diminuição da massa óssea nos primeiros seis meses de puerpério (HAYSLIP et al., 1989). Por outro lado, KALKWARF & SPECKER (1995) observaram que durante a lactação as mulheres perdem massa óssea, mas há um ganho compensatório dessa massa após o desmame, concluindo que a lactação não resulta em perda óssea, sendo o hipoestrogenismo da lactação um fenômeno transitório e reversível.

Na última década, o interesse pela relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e o metabolismo ósseo tem crescido, pois, pela primeira vez na história, muitas mulheres que utilizaram métodos anticoncepcionais hormonais agora estão menopausadas.

A maioria dos estudos analisando os efeitos dos esteróides contidos nos anticoncepcionais sobre a massa óssea são limitados aos anticoncepcionais orais combinados (ACO). As publicações sobre o assunto não estabelecem claramente se o uso de ACO tem ou não um efeito protetor sobre a massa óssea. Alguns destes estudos mostram uma associação positiva, enquanto outros não observaram nenhuma associação. Cabe ressaltar que não encontramos na literatura revisada nenhum estudo mostrando que os ACO possam produzir efeitos adversos sobre a massa óssea (LINDSAY, TOHME, KANDERS, 1986; LLOYD et. al, 1989; MAZESS & BARDEN, 1991; CORSON, 1993; KRITZ-SILVERSTEIN & BARRET-CONNOR, 1993).

A anticoncepção hormonal, através de métodos contendo apenas progestogênicos, tem sido largamente utilizada há vários anos sob a forma de injetáveis, como o acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) e o enantato de noretisterona (NET-EN), e também de implantes de levonorgestrel, mini-pílulas e mais recentemente o anel vaginal (FRASER, 1989).

Dentre eles, o acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) comercializado como Depo-Provera® pelos laboratórios Upjohn, é o mais amplamente utilizado, com aproximadamente 9 milhões de usuárias em mais de 90 países (WHO, 1990). É um progestogênio sintético de ação prolongada, com estrutura química muito similar à da progesterona natural, preparado sob a forma de suspensão microcristalina para uso intramuscular de depósito. Utilizado habitualmente na dose de 150mg a cada três meses, tem alta eficácia anticoncepcional, com taxas de gravidez que variam de 0 a 1,2 gestações por 100 mulheres/ano (FRAZER & WEISBERG, 1981; WHO, 1990; PAIVA, 1993).

Apesar da comprovada eficácia e do uso amplamente difundido, a Depo-Provera® como método anticoncepcional gerou muitas controvérsias. Estas eram baseadas na interpretação de estudos toxicológicos em animais que observaram um risco potencial de câncer de mama, teratogenicidade e infertilidade (SUN, 1982; ROSENFELD et al., 1983; POTTS & PAXMAN, 1984; RICHARD & LASAGNA, 1987; GREEN, 1987). Após longa série de observações, particularmente a finalização de vários estudos multicêntricos realizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e uma série de discussões envolvendo órgãos políticos, grupos feministas e instituições de pesquisa, acumularam-se evidências suficientes demonstrando que a Depo-Provera® é um método anticoncepcional seguro e vantajoso para muitas mulheres, encerrando-se grande parte da polêmica criada em torno do método

(POPULATION REPORTS, 1975; IPPF, 1982; WHO, 1977; 1982a; 1982b; 1986; 1990; 1991; 1992).

Seu principal mecanismo de ação é através de uma inibição efetiva da ovulação pela inibição da secreção de gonadotrofinas, com conseqüente supressão dos esteróides ovarianos. Os níveis de hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) permanecem próximos aos valores observados no início da fase folicular (BENAGIANO & FRASER, 1981; FRASER & WEISBERG, 1981). Os níveis de estradiol também permanecem próximos aos valores médios observados no início da fase folicular de ciclos ovulatórios normais, tendendo a aumentar no final do terceiro mês após a administração, resultando em um hipoestrogenismo relativo (JEPPSON & JOHANSSON, 1976; DÍAZ et al., 1985) passível, portanto, de alterar negativamente a massa óssea das usuárias.

Nos Estados Unidos, a Depo-Provera® foi aprovada para uso como anticoncepcional pelo *Food and Drug Administration* (FDA) somente em 1992. Foram levantadas, no momento da aprovação, novas questões a respeito dos efeitos, a longo prazo, dos progestogênios sobre a massa óssea, sugerindo a necessidade da realização de estudos clínicos em usuárias para esclarecer a questão do risco futuro de osteoporose (LAWRENCE, 1992). Esta recomendação baseou-se possivelmente no primeiro estudo sobre a densidade óssea em usuárias de AMPD realizado na Nova Zelândia por CUNDY et

al.,(1991). Estes autores observaram que mulheres que utilizavam o AMPD por um período de no mínimo cinco anos apresentavam valores de densidade óssea, medidas através da DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*) na coluna e no fêmur, menores que das mulheres não-usuárias na mesma faixa etária porém maiores que a de mulheres menopausadas. Falhas em controlar os grupos de pacientes por tabagismo, paridade, uso prévio de outros métodos anticoncepcionais e, principalmente, por não se ter uma medida da massa óssea antes de iniciar o uso de AMPD foram apontadas como limitações da pesquisa (DALTON & DALTON, 1991; HINCHLEY, 1991; SZAREWSKI, HOLLINGWORTH, GUILLEBAUD, 1994).

Outro estudo, realizado por KIRKMAN, WILLIAMS, MURBY (1994), mostrou valores normais de DMO na coluna e no fêmur de 10 usuárias de AMPD em amenorréia e que apresentavam baixos níveis de estradiol plasmático. O único estudo prospectivo na literatura consultada relatou manutenção da DMO do antebraço antes e após seis meses de uso do método (NAESSEN, OLSSON, GUDMUNDSON, 1995).

Recentemente, foi avaliada na UNICAMP a DMO de 50 usuárias de AMPD com idade entre 30 e 35 anos e comparada à de 50 não-usuárias. O autor concluiu haver uma diminuição da DMO da porção ultra-distal do rádio medida através da SEXA (*single energy x-ray absorptiometry*) que possibilita apenas medidas do esqueleto apendicular. (PERROTI, 1995).

Como o Ambulatório de Planejamento Familiar deste departamento vem oferecendo o AMPD como anticoncepcional há mais de 15 anos e com isso apresenta uma das maiores experiências de uso no Brasil, motivamo-nos à realização deste estudo que pretende avaliar não só os efeitos do AMPD sobre a massa óssea de mulheres jovens, como também se a deficiência estrogênica causada pelo AMPD nessa faixa etária causa os mesmos efeitos sobre a massa óssea que a deficiência estrogênica natural que ocorre após a menopausa.

## **2.OBJETIVOS**

---

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar a densidade mineral óssea de usuárias de acetato de medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional comparada à de não-usuárias, no menacme e na pós-menopausa, medidas no colo do fêmur, triângulo de Ward, trocânter e coluna lombar.

### **2.2. Objetivos específicos**

2.2.1. Comparar a densidade mineral óssea de usuárias de AMPD com a de não-usuárias no menacme.

2.2.2. Comparar a densidade mineral óssea de usuárias de AMPD com a de não-usuárias na pós-menopausa.

2.2.3. Avaliar os fatores que poderiam estar associados à DMO de usuárias de AMPD, não-usuárias no menacme e não-usuárias na pós-menopausa.

2.2.4. Avaliar se o tempo de uso do AMPD está associado a alterações da densidade mineral óssea.

2.2.5. Comparar os valores médios de estradiol plasmático das usuárias de AMPD com os valores das não-usuárias no menacme e não-usuárias na pós-menopausa.

2.2.6. Avaliar se a deficiência estrogênica induzida pelo uso do AMPD influencia a densidade mineral óssea de forma semelhante à deficiência estrogênica induzida pela menopausa.

### ***3. SUJEITOS E MÉTODOS***

---

---

## **3. SUJEITOS E MÉTODOS**

### ***3.1. Desenho do estudo***

Trata-se de um estudo tipo corte transversal realizado em um grupo de mulheres que utilizavam o AMPD como anticoncepcional, cujos dados foram comparados aos de um grupo de não-usuárias no menacme e a um grupo de não-usuárias na pós-menopausa. Todas foram submetidas à avaliação da densidade mineral óssea e à dosagem de estradiol plasmático. As pacientes foram selecionadas dos Ambulatórios de Planejamento Familiar e de Menopausa do DTG/CAISM/ UNICAMP, respeitando-se os critérios de admissão em cada grupo.

### ***3.2. Critérios de admissão no grupo de usuárias de AMPD***

- Estar utilizando o AMPD injetável como anticoncepcional na dose de 150mg trimestralmente, há pelo menos 12 meses.
- Idade entre 20 e 45 anos.
- Aceitar participar voluntariamente do estudo, após consentimento informado.

### **3.3. Critérios de admissão no grupo de não-usuárias no *menacme***

- Nunca ter utilizado o AMPD injetável como anticoncepcional.
- Não estar utilizando nenhum método anticoncepcional hormonal.
- Idade entre 20 e 45 anos.
- Apresentar ciclos menstruais regulares (entre 22 e 38 dias).
- Aceitar participar voluntariamente do estudo, após consentimento informado.

### **3.4. Critérios de admissão no grupo de não-usuárias na pós- *menopausa***

- Nunca ter utilizado AMPD injetável como anticoncepcional.
- Idade entre 41 e 65 anos.
- Estar menopausada há pelo menos um ano (12 meses de amenorréia).
- Aceitar participar voluntariamente do estudo, após consentimento informado.

### **3.5. Critérios de exclusão**

Pacientes que apresentassem antecedentes de doenças ou uso de medicamentos que pudessem intervir na densidade mineral óssea, ou que não apresentassem os critérios descritos na lista de verificação (*check-list*) (Anexo 1).

### **3.6. Tamanho da amostra**

Calculou-se, em 60 pacientes por grupo, o tamanho da amostra necessário para representatividade estatística, considerando-se um erro tipo  $\alpha$  de 0,05 e  $\beta$  de 0,10 (LWANGA & LEMESHOWS, 1991) (Anexo 9).

### **3.7. Variáveis estudadas**

A definição das variáveis estudadas está listada abaixo. A descrição das categorias utilizadas nos modelos de regressão linear múltipla pode ser vista nos anexos (Anexo 6, 7 e 8).

### **3.7.1. Independentes**

- Uso do AMPD: estar usando o acetato de medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional.
- Tempo de uso do AMPD: em meses.

### **3.7.2. De controle**

- Idade: em anos completos, na admissão ao estudo.
- Cor: foram admitidas duas categorias - brancas e não-brancas.
- Escolaridade: última série escolar cursada, em anos.
- Tabagismo: definido como o hábito de fumar pelo menos um cigarro por dia há no mínimo um ano.
- Paridade: número total de partos até admissão no estudo.
- Idade na menarca: idade de ocorrência da primeira menstruação, referida pela paciente.
- Uso prévio de ACO: definido como a utilização de anticoncepcionais combinados orais, no passado.
- Amamentação: definido como número de meses que a paciente referiu ter amamentado exclusivamente.
- Tempo de amenorréia: definido como o tempo decorrido desde a última menstruação, em meses.

- Índice de massa corporal: definido como resultante do valor do peso dividido pela altura ao quadrado.
- Valor do estradiol plasmático: expresso em pg/ ml.

### **3.7.3. Dependentes:**

- Densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar (segmento L2-L4) e do fêmur proximal subdividido nas regiões do colo, triângulo de Ward e trocânter, expressa em:
  1. Valores absolutos em g/cm<sup>2</sup>: gramas de conteúdo mineral ósseo por área ou cm<sup>2</sup> de osso analisado.
  2. Valores relativos em % do adulto jovem: comparação entre a DMO da paciente com a do pico de massa óssea esperado para indivíduos jovens do mesmo sexo e raça.
  3. Valores relativos em Z-score (adulto jovem): corresponde ao número de desvios-padrão acima ou abaixo da média do adulto jovem de referência. Para os valores de Z-score (adulto jovem) foram utilizados os critérios definidos pela WHO (1994) em:
    - Normal: valor de DMO dentro de 1 DP da média do adulto jovem de referência.
    - Osteopenia: valor de DMO entre -1 e -2,5 DP da média do adulto jovem de referência.
    - Osteoporose: valor de DMO abaixo de -2,5 DP da média do adulto jovem de referência.

### **3.8. Coleta de dados**

As pacientes foram selecionadas conforme os critérios descritos anteriormente, durante uma das consultas de rotina nos Ambulatórios de Planejamento Familiar ou de Menopausa do DTG CAISM/UNICAMP. As que preencheram os critérios necessários para admissão no estudo responderam a um *check-list* para afastar possíveis erros de seleção (Anexo 1). Após selecionadas e informadas, as que aceitaram participar do estudo deram seu consentimento por escrito (Anexos 2 e 3). Uma vez admitidas, todas responderam a um questionário contendo os dados necessários ao estudo, que foram registrados na ficha clínica (Anexo 4). Todas foram encaminhadas para realização de uma densitometria mineral óssea no Hospital das Clínicas da UNICAMP. As densitometrias foram realizadas através da densitometria óssea (*DEXA-dual energy x-ray absorptiometry*), utilizando-se um equipamento LUNAR DPX (*LUNAR Corporation*) por radiologistas do Setor de Medicina Nuclear, que emitiram o respectivo laudo computadorizado (Anexo 5). As amostras de sangue para dosagem hormonal foram colhidas entre o 10º e o 16º dias do ciclo menstrual, nas mulheres no menacme. Nas usuárias de AMPD, foram colhidas imediatamente antes da aplicação de uma nova dose do anticoncepcional, ou seja, próximo a 90 dias da administração. Nas mulheres menopausadas, foram colhidas aleatoriamente, no dia da admissão no estudo. As amostras foram processadas e

analisadas por radioimunoensaio, para medida quantitativa do estradiol no soro, utilizando-se kits comerciais *Coat-a-count®*, *Diagnostic Products Corporation* (DPC), considerando-se um coeficiente de variação (CV) intra-ensaio de 4,0 a 7,0% e inter-ensaio de 4,2 a 8,2%.

### **3.9. Processamento dos dados**

Os dados registrados nas fichas foram revisados manualmente e inseridos num microcomputador através de dupla digitação, utilizando-se um programa de entrada de dados em DBASE III. Após a digitação, os dados foram submetidos a um programa que detecta erros e inconsistências, para limpeza do arquivo.

### **3.10. Análise dos dados**

Inicialmente foram elaboradas tabelas descritivas, utilizando-se frequência, média e desvio-padrão. Na análise bivariada, realizou-se a comparação das frequências através do teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A comparação das médias foi realizada através do teste t de Student ou do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, em situações onde os valores tivessem uma distribuição não-normal. Definiu-se como significativo o valor de  $p < 0,05$  (BEIGUELMEN, 1988).

Para a estimativa do risco de diminuição da densidade óssea (osteopenia/osteoporose) do colo do fêmur e da coluna lombar entre mulheres expostas (usuárias de AMPD) e não-expostas (menacme), calculou-se o risco relativo estimado (*Odds Ratio* - *OR*) e Intervalo de Confiança (IC) a 95%. Para verificar a correlação entre o tempo de uso do AMPD e a densidade mineral óssea do colo do fêmur e da coluna lombar, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman (KAHN & SEMPOS, 1989).

Realizou-se também a análise de regressão linear múltipla (DRAPER & SMITH, 1981) para avaliar quais as variáveis que poderiam estar associadas à densidade mineral óssea do colo do fêmur e coluna lombar, utilizando-se o método de seleção de variáveis *stepwise*, segundo modelos de regressão contidos nos Anexos 6, 7 e 8.

Para desenvolvimento destes procedimentos estatísticos, utilizou-se o pacote "Statistical Package For Social Sciences" para Personal Computer (SPSS/PC).

### **3.11. Aspectos éticos**

As pacientes que preencheram os critérios necessários para admissão no estudo receberam informações sobre o propósito do estudo, dadas pelo

pesquisador ou enfermeira envolvida na pesquisa, até esclarecimento de suas dúvidas. Todas aquelas que aceitaram fazer parte do estudo tiveram sua participação voluntária e a admissão só foi feita após consentimento informado (Anexo 2 e 3).

As pacientes que não aceitaram participar do estudo continuaram seu acompanhamento, conforme rotina do serviço, sem nenhum prejuízo no atendimento. Cumpriram-se os princípios enunciados na Declaração de Helsinki (DECLARATION DE HELSINKI, 1986). Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia FCM/UNICAMP e Comissão de Ética Médica do CAISM/UNICAMP.

## **4. RESULTADOS**

---

---

## **4. RESULTADOS**

### ***4.1. Características dos sujeitos, antecedentes tocoginecológicos e status hormonal de acordo com os grupos: Análise bivariada.***

Foi incluído no estudo um total de 196 mulheres, sendo 64 mulheres no grupo de não-usuárias no menacme, 72 mulheres no grupo de usuárias de AMPD e 60 mulheres no grupo de não-usuárias na pós-menopausa. A maioria das mulheres do grupo de não-usuárias no menacme utilizava o DIU como método anticoncepcional.

A tabela 1 apresenta algumas características dos três grupos de mulheres estudadas. A comparação entre os grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD mostrou não ter havido diferenças estatisticamente significativas em relação às médias da idade, IMC, porcentagem de mulheres brancas e de fumantes entre os dois grupos. A única diferença em relação a esses dois grupos foi quanto à média de escolaridade que foi de 6,7 anos para as mulheres do grupo de não-usuárias no menacme e de 4,6 anos para as usuárias de AMPD. Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,034$ ). A comparação entre os grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa mostrou que, como esperado, as mulheres menopausadas apresentaram média da idade significativamente maior ( $p<0,001$ ). Houve uma maior porcentagem de mulheres brancas no grupo de

brancas no grupo de menopausadas ( $p < 0,001$ ). Não foram observadas diferenças significativas em relação à escolaridade, porcentagem de fumantes e IMC entre esses dois grupos (Tabela 1).

**TABELA 1**

**Características das mulheres, segundo grupo de não-usuárias no menacme, usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa.**

Variável	Menacme	p	Usuárias AMPD	p	Menopausadas
Idade (média)*	31,1 ± 7,26	0,551	31,8 ± 7,0	<0,001	52,4 ± 3,7
Escolaridade (média) **	6,7 ± 4,2	0,001	4,6 ± 2,7	0,052	4,3 ± 4,1
IMC (média) *	25,1 ± 4,6	0,514	25,6 ± 4,3	0,083	26,9 ± 4,0
Branças (%)#	76,6	0,155	63,9	<0,001	91,7
Fumantes ( %) #	31,3	0,839	28,2	0,176	16,7
<b>N</b>	<b>64</b>		<b>72</b>		<b>60</b>

\* teste t de Student

\*\* teste não-paramétrico de Mann-Whitney

# Qui-quadrado

Em relação aos antecedentes tocoginecológicos, a comparação entre os grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD mostrou não ter havido diferenças significativas entre esses dois grupos. Em relação às mulheres menopausadas, observou-se que elas apresentaram maior paridade, menor porcentagem de mulheres que haviam utilizado ACO no passado e menor tempo de uso (Tabela 2).

**TABELA 2**

**Antecedentes tocoginecológicos segundo grupo de não-usuárias no menacme, usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa.**

Variável	Menacme	p	Usuárias AMPD	p	Menopausadas
Menarca (média)*	13,0 ± 7,8	0,320	13,2 ± 8,2	0,724	13,3 ± 7,2
Paridade (média)**	2,0 ± 1,2	0,075	2,5 ± 1,5	<0,001	4,0 ± 2,5
Uso prévio de ACO (%)#	70,3	0,453	77,5	<0,001	45,0
Tempo uso ACO (média em meses) **	8,9 ± 9,4	0,934	8,3 ± 8,4	<0,001	4,3 ± 7,6
Amamentação (%)@	95,3	1,00	94,4	0,731	91,7

\* teste t de Student

\*\* teste não-paramétrico de Mann-Whitney

# Qui-quadrado

@ Exato de Fischer

O tempo médio de deficiência estrogênica definido como o tempo de uso de AMPD para as mulheres do grupo de usuárias de AMPD foi de 42,0 meses (mínimo = 12 meses e máximo = 113 meses). Para as mulheres do grupo de menopausadas, o tempo de deficiência estrogênica correspondeu ao tempo decorrido desde a menopausa e foi de 39,4 meses (mínimo = 12 meses e máximo = 160 meses). Essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo médio de amenorréia, que foi de 26,5 meses para as usuárias de AMPD e 39,4 meses para as mulheres menopausadas. Os valores médios de estradiol plasmático foram de 149,9 pg/ml para os grupos de não-usuárias no menacme, 55,7 pg/ml para as usuárias de AMPD e de 30,2 pg/ml para o grupo de não-usuárias na pós-menopausa. Essas diferenças foram altamente significativas (Tabela 3 ).

**TABELA 3**

**Médias de algumas variáveis relacionadas ao status hormonal, segundo grupo de não-usuárias no menacme, usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa.**

Variável	Menacme	P*	Usuárias AMPD	P*	Menopausadas
Tempo de deficiência estrogênica (meses)			42,0 ± 26,3	0,504	39,4 ± 28,0
Tempo de amenorréia (meses)			26,5 ± 23,8	0,021	39,4 ± 28,0
Estradiol plasmático (pg/ ml)	149,9 ± 88,2	<0,001	55,7 ± 40,5	<0,001	30,2 ± 19,1

\* Teste não paramétrico de Mann-Whitney

**4.2. Comparação das medidas da DMO em  $g/cm^2$ , porcentagem (%) do adulto jovem e valores de Z-score (adulto jovem) de acordo com os grupos: Análise bivariada.**

O resultado das medidas da DMO foi expresso através do cálculo das médias da DMO em  $g/cm^2$ , porcentagem de massa óssea em relação ao adulto jovem e valores do Z-score (adulto jovem). Inicialmente comparou-se, através da análise bivariada, as medidas da DMO entre os grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD. Observou-se que as usuárias de AMPD apresentaram médias de DMO em  $g/cm^2$  significativamente menores que das não-usuárias no menacme, em todos os locais avaliados (Tabela 4).

**TABELA 4**

**Médias da DMO ( $g/cm^2$ ) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD.**

Local	Menacme ( $g/cm^2$ )		Usuárias AMPD ( $g/cm^2$ )		p*
	Média	DP	Média	DP	
Colo do fêmur	1,036	1,55	0,982	0,122	0,010
Triângulo de Ward	0,967	0,132	0,896	0,153	0,005
Trocânter	0,842	0,110	0,780	0,107	<0,002
Coluna lombar L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub>	1,209	0,137	1,116	0,117	<0,001
(n)	(64)		(72)		

\* Teste t - Student para amostras independentes

Quando se comparou as médias da DMO das usuárias de AMPD com as das não-usuárias na pós-menopausa, observou-se que as usuárias de AMPD apresentaram médias significativamente maiores em todos os locais avaliados, exceto no trocânter, cuja diferença não foi significativa (Tabela 5).

**TABELA 5**

**Médias da DMO ( $\text{g/cm}^2$ ) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa.**

Local	Usuárias AMPD ( $\text{g/cm}^2$ )		Menopausadas ( $\text{g/cm}^2$ )		p*
	Média	DP	Média	DP	
Colo do fêmur	0,982	0,122	0,919	0,123	0,004
Triângulo de Ward	0,896	0,153	0,782	0,127	<0,001
Trocânter	0,780	0,107	0,757	0,120	0,255
Coluna lombar L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub>	1,116	0,117	1,046	0,160	<0,001**
(n)	(72)		(60)		

\* Teste t - Student para amostras independentes

\*\* Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Em relação à DMO expressa em porcentagem de massa óssea comparada ao adulto jovem, observou-se que as usuárias de AMPD apresentaram médias significativamente menores que as das não-usuárias no menacme, em todos os locais avaliados (Tabela 6).

**TABELA 6**

**Médias da DMO (% do adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD.**

Local	Menacme (% adulto jovem)		Usuárias AMPD (% adulto jovem)		p*
	Média	DP	Média	DP	
Colo do fêmur	105,7	11,78	100,2	12,49	0,010
Triângulo de Ward	106,3	14,53	98,5	16,81	0,003**
Trocânter	106,6	13,99	98,8	13,52	<0,002
Coluna lombar L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub>	100,7	11,40	93,0	9,77	<0,001
(n)	(64)		(72)		

\* Teste t - Student para amostras independentes

\*\* Teste não-paramétrico U de Mann-Whitney

Quando se comparou as médias da DMO em porcentagem de massa óssea das usuárias de AMPD com as das não-usuárias na pós-menopausa, observou-se que as usuárias de AMPD apresentaram médias significativamente maiores em todos os locais avaliados, exceto no trocâter, cuja diferença não foi significativa (Tabela 7).

**TABELA 7**

**Médias da DMO (% do adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa.**

Local	Usuárias AMPD (% adulto jovem)		Menopausadas (% adulto jovem)		p*
	Média	DP	Média	DP	
Colo do fêmur	100,2	12,49	93,9	12,54	0,004
Triângulo de Ward	98,5	16,81	85,9	13,98	<0,001**
Trocâter	98,8	13,52	95,8	15,22	0,243
Coluna lombar L2-L4	93,0	9,77	87,2	13,37	<0,001**
(n)	(72)		(60)		

\* Teste t - Student para amostras independentes

\*\* Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Em relação aos valores de Z-score (adulto jovem), observou-se que as usuárias de AMPD apresentaram médias significativamente menores que as das não-usuárias no menacme em todos os locais avaliados. Apesar de as usuárias de AMPD apresentarem valores médios de Z-score (adulto jovem) negativos, essas médias ainda se encontravam dentro dos valores considerados normais (Tabela 8).

**TABELA 8**

**Médias de Z-score (adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD.**

Local	Menacme (Z-score)		Usuárias AMPD (Z-score)		p*
	Média	DP	Média	DP	
Colo do fêmur	0,464	0,961	0,015	1,019	0,009
Triângulo de Ward	0,441	1,016	-0,106	1,179	0,005
Trocânter	0,470	1,000	-0,093	0,971	<0,002
Coluna lombar L2-L4	0,079	1,142	-0,701	0,975	<0,001
(n)	(64)		(72)		

\* Teste t - Student para amostras independentes

Quando se comparou os valores médios de *Z-score* (adulto jovem) das usuárias de AMPD e das não-usuárias na pós-menopausa, observou-se que as usuárias de AMPD apresentaram médias de *Z-score* (adulto jovem) significativamente maiores que das não-usuárias na pós-menopausa, em todos os locais avaliados, exceto no trocâter. As menopausadas apresentaram valores médios de *Z-score* (adulto jovem) de -1,283 DP em coluna lombar, compatíveis, portanto, com osteopenia de coluna lombar (Tabela 9).

**TABELA 9**

**Médias de *Z-score* (adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa.**

Local	Usuárias AMPD ( <i>Z-score</i> )		Menopausadas ( <i>Z-score</i> )		p*
	Média	DP	Média	DP	
Colo do fêmur	0,015	1,019	-0,508	1,027	0,004
Triângulo de Ward	-0,106	1,179	-0,985	0,978	<0,001
Trocâter	-0,093	0,971	-0,298	1,095	0,257
Coluna lombar L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub>	-0,701	0,975	-1,283	1,332	<0,001**
(n)	(72)		(60)		

\* Teste t - Student para amostras independentes

\*\* Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Quando os valores de Z-score (adulto jovem) foram separados em duas categorias, observou-se que no grupo de usuárias de AMPD houve uma maior porcentagem de mulheres com Z-score (adulto jovem) inferior a -1DP, que no grupo de não-usuárias menacme. Essa diferença foi estatisticamente significativa apenas para a coluna lombar. Cerca de 37,5% das usuárias de AMPD apresentaram valores de Z-score (adulto jovem) inferior a -1DP na coluna lombar (Tabela 10).

**TABELA 10**

**Distribuição percentual em categorias de Z-score (adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD.**

Local	Menacme		Usuárias AMPD		p*
	Z-score		Z-score		
	≥ -1 DP	< -1 DP	≥ -1 DP	< -1 DP	
Colo do fêmur	95,3	4,7	86,1	13,9	0,126
Triângulo de Ward	92,2	7,8	79,2	20,8	0,057
Trocânter	95,3	4,7	86,1	13,9	0,126
Coluna lombar L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub>	82,8	17,2	62,5	37,5	0,014

\* Qui-Quadrado

Quando comparados os grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa, observou-se que no grupo de usuárias de AMPD houve uma porcentagem significativamente menor de mulheres com Z-score (adulto jovem) inferior a -1 DP no colo do fêmur, triângulo de Ward e coluna lombar. Cerca de 65% das não-usuárias na pós-menopausa apresentaram Z-score (adulto jovem) inferior a -1DP na coluna lombar (Tabela 11).

**TABELA 11**

**Distribuição percentual em categorias de Z-score (adulto jovem) do fêmur e coluna lombar, segundo grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa.**

Local	Usuárias AMPD		Menopausadas		p*
	Z-score		Z-score		
	≥ -1 DP	< -1 DP	≥ - 1 DP	< -1 DP	
Colo do fêmur	86,1	13,9	65,0	35,0	0,008
Triângulo de Ward	79,2	20,8	53,3	46,7	0,003
Trocânter	86,1	13,9	73,3	26,7	0,105
Coluna lombar L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub>	62,5	37,5	35,0	65,0	0,002

\* Qui-Quadrado

### **4.3. Variáveis associadas à DMO do colo do fêmur e coluna lombar (L2-L4) de acordo com os grupos: Análise múltipla.**

A análise por regressão linear múltipla foi realizada para avaliar quais as variáveis associadas à DMO do colo do fêmur e da coluna lombar (L2-L4). Foram realizados três modelos de regressão. No modelo 1 (Anexo 6), utilizado para o grupo de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD, foram testadas 12 variáveis. As únicas variáveis significativamente associadas à DMO do colo do fêmur foram o tempo de amenorréia, o IMC e a idade. O tempo de amenorréia e a idade mostraram ter uma associação inversa, ou seja, quanto maior o tempo de amenorréia e a idade, menor a DMO do colo do fêmur. O IMC mostrou ter uma associação direta, ou seja, quanto maior o IMC, maior a DMO do colo do fêmur (Tabela 12).

**TABELA 12**

**Variáveis associadas à DMO do colo do fêmur de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD (n=120).**

Variável	Coefficiente.	E.P. coef.	p
IMC	0,007	0,002	<0,002
Idade	-0,004	0,001	0,009
Tempo de amenorréia	-0,080	0,022	<0,001
Constante	0,964	0,073	<0,001

$R^2 = 0,20$

Para a coluna lombar, as variáveis significativamente associadas à DMO foram pertencer ao grupo de usuárias de AMPD que mostrou uma associação inversa e o IMC que mostrou uma associação direta (Tabela 13).

**TABELA 13**

**Variáveis associados à DMO da coluna lombar (L2-L4) de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD (n=120).**

Variável	Coeficiente.	E.P. coef.	p
IMC	0,010	0,003	<0,001
Grupo de usuárias AMPD	-0,097	0,023	<0,001
Constante	0,961	0,065	<0,001

$R^2 = 0,21$

No modelo 2 (Anexo 7) da análise de regressão múltipla, utilizado para o grupo de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa, as variáveis significativamente associadas à DMO do colo do fêmur foram o IMC e a idade. O IMC mostrou ter uma associação direta, enquanto a idade uma associação inversa (Tabela 14).

**TABELA 14**

**Variáveis associadas à DMO do colo do fêmur de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa (n=121).**

Variável	Coefficiente.	E.P. coef.	p
IMC	0,010	0,002	<0,001
Idade	-0,003	0,001	<0,001
Constante	0,809	0,071	<0,001

$R^2 = 0,19$

Para a coluna lombar, as variáveis significativamente associadas à DMO foram o IMC, a idade e a amamentação. O IMC mostrou ter uma associação direta enquanto a idade e a amamentação uma associação inversa (Tabela 15).

**TABELA 15**

**Variáveis associadas à DMO da coluna lombar (L2-L4) de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós menopausa (n=121).**

Variável	Coefficiente	E.P. coef.	p
IMC	0,010	0,003	<0,001
Idade	-0,003	0,001	<0,002
Amamentação	-0,107	0,047	0,025
Constante	1,068	0,091	<0,001

$R^2 = 0,19$

#### **4.4. Análise da DMO do colo do fêmur e coluna lombar (L2-L4) no grupo de usuárias de AMPD**

Posteriormente, analisou-se, em separado, os resultados referentes apenas ao grupo de usuárias de AMPD. Considerando-se que havia 10 usuárias de AMPD que apresentavam valores de Z-score (adulto jovem) inferiores a -1DP no colo do fêmur, observou-se não ter havido aumento significativo no risco relativo estimado (OR) de osteopenia/osteoporose no colo do fêmur em usuárias de AMPD (Tabela 16)

**TABELA 16**

**Risco relativo estimado (OR) de osteopenia/osteoporose no colo do fêmur em usuárias de AMPD.**

Grupo	n/N	OR	IC 95%
Menacme	3/64	1	-
Usuárias de AMPD	10/72	3.28	0,79-19,28

Para a coluna lombar, havia 27 usuárias de AMPD que apresentavam valores de Z-score (adulto jovem) inferior a -1DP. Observou-se um aumento significativo de 2,89 vezes no risco relativo estimado (OR) de osteopenia/osteoporose na coluna lombar, nas usuárias de AMPD (Tabela 17).

**TABELA 17**

**Risco relativo estimado (OR) de osteopenia/osteoporose na coluna lombar em usuárias de AMPD.**

Grupo	n/N	OR	IC 95%
Menacme	11/64	1	-
Usuárias de AMPD	27/72	2,89	1,21-7,02

Observou-se, através do coeficiente de correlação linear, não haver associação entre o tempo de uso do AMPD, e a DMO do colo do fêmur e coluna lombar em usuárias de AMPD (Tabela 18).

**TABELA 18**

**Correlação entre o tempo de uso de AMPD e DMO do colo do fêmur e coluna lombar.**

Variável	N	Coef. Correlação*	p
DMO do colo do fêmur	72	-0,1119	0,3494
DMO da coluna lombar	72	-0,0933	0,4355

\* Coeficiente de correlação de Spearman.

No modelo 3 (Anexo 8), utilizado apenas para o grupo de usuárias de AMPD, as variáveis significativamente associadas à DMO do colo do fêmur foram as mulheres de cor branca, uso prévio a ACO e o IMC. O uso prévio de ACO e o IMC mostraram uma associação direta, enquanto a cor branca uma associação inversa (Tabela 19).

**TABELA 19**

**Variáveis associadas à DMO do colo do fêmur de usuárias de AMPD (n=66).**

Variável	Coefficiente.	E.P. coef.	p
IMC	0,009	0,003	0,0071
Uso prévio de ACO	0,080	0,031	0,0134
Branca	-0,066	0,027	0,0187
Constante	0,734	0,085	0,0001

$R^2 = 0,24$

Para a coluna lombar, as variáveis significativamente associadas à DMO foram o IMC e a paridade que mostraram uma associação direta, e a idade que mostrou uma associação inversa (Tabela 20).

**TABELA 20**

**Variáveis associadas à DMO da coluna lombar (L2-L4) de usuárias de AMPD (n=66).**

Variável	Coefficiente.	E.P. coef.	p
IMC	0,009	0,003	0,0049
Paridade	0,062	0,027	0,0239
Idade	-0,006	0,002	0,0016
Constante	1,067	0,010	0,0001

$R^2 = 0,24$

## **5. DISCUSSÃO**

---

---

## 5. DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a densidade mineral óssea de usuárias de AMPD como anticoncepcional comparada à de não-usuárias, no menacme e na pós-menopausa. Os resultados mostraram que as usuárias de AMPD, nas doses usualmente utilizadas para anticoncepção, apresentaram médias de DMO intermediárias em relação a não-usuárias no menacme e na pós-menopausa. Os principais fatores significativamente associados à menor a DMO foram o menor IMC, maior idade, maior tempo de amenorréia, uso do AMPD, antecedente de amamentação, menor tempo de uso prévio de ACO, a cor branca e a menor paridade.

Realizamos este estudo motivados pela publicação original de CUNDY et al., (1991), que observaram um efeito negativo do AMPD sobre a DMO, sem, entretanto, considerar as diferentes características dos sujeitos nos grupos. (HINCHLEY, 1991; KUBBA, 1991; SZAREWSKI & GUILLEBAUD, 1991). Na presente investigação, alguns dos fatores possivelmente confundidores foram controlados.

Assim, a observação das características das mulheres mostra que entre aquelas no menacme e as usuárias de AMPD não ocorreram diferenças significativas em relação à idade, cor, porcentagem de fumantes, índice de massa corporal, idade da menarca, paridade, uso prévio e tempo de uso de ACO. A única diferença entre esses dois grupos relacionou-se à menor escolaridade das usuárias de AMPD. Portanto esses grupos são homogêneos e

comparáveis. Já as mulheres menopausadas, apresentaram algumas outras características além da idade e da deficiência estrogênica que poderiam interferir negativamente com a massa óssea.

Outro aspecto que merece ser destacado refere-se à monitorização das concentrações de estradiol plasmático (SZAREWSKI et al., 1994). Observamos níveis intermediários de estradiol plasmático nas usuárias de AMPD, de aproximadamente 1/3 dos valores observados nas mulheres no menacme. Apesar de as médias de estradiol plasmático observadas nas usuárias de AMPD estarem abaixo dos valores esperados, foram de aproximadamente o dobro dos valores encontrados nas mulheres na pós-menopausa. Entretanto, esta comparação torna-se difícil, levando-se em consideração que nas não-usuárias no menacme a quantificação foi realizada no período de maior concentração plasmática do referido hormônio, o que não reflete o seu estado estrogênico em todo ciclo menstrual. Portanto consideramos que as diferenças entre os grupos foram de certa forma superestimadas.

A maioria dos autores relata que, durante o uso do AMPD, ocorre uma diminuição dos níveis circulantes de estradiol plasmático. Mas, não se sabe com precisão quais os níveis mínimos de estrogênios necessários para se manter a massa óssea, sendo, para alguns autores, de aproximadamente 40 pg/ml de estradiol (OSTEOPOROSIS,1995). Estudo anterior realizado por DÍAZ et. al. (1985), mostrou que as usuárias de AMPD apresentaram níveis de estradiol plasmático próximos a 50 pg/ml, 15 dias após a injeção de AMPD e entre 85 a 100 pg/ml, ao final do terceiro mês da administração. Talvez as diferenças

encontradas no presente estudo em relação aos valores médios de estradiol plasmático devam-se à metodologia utilizada, levando-se em consideração o número de coletas realizadas, não podendo deixar de se considerar também as variações inter e intra-ensaios, principalmente quando se utiliza Kits comerciais.

NAESSEN et al. (1995), relataram que as usuárias de AMPD apresentaram níveis de estradiol plasmático menores e maior frequência de amenorréia que as usuárias de implantes de levonorgestrel. Os autores também compararam a massa óssea de usuárias de implantes de levonorgestrel com a de usuárias de AMPD e observaram que, após 6 meses de uso, houve um aumento de 2,94% na densidade óssea das usuárias de implantes de levonorgestrel e uma diminuição não significativa de 0,41% nas usuárias de AMPD. Essas diferenças na densidade óssea foram explicadas pelo maior hipoestrogenismo das usuárias de AMPD, por uma competição com receptores de outros hormônios ou por uma redução nos níveis endógenos de progesterona.

Dois outros estudos que avaliaram a DMO de um pequeno grupo de usuárias de AMPD que estavam em amenorréia, não encontraram diferenças significativas na densidade óssea da coluna e do fêmur em função dos níveis de estradiol plasmático (KIRKMAN et al., 1994; KIRKMAN & GBOLADE, 1995).

Em mulheres menopausadas, a literatura é clara em demonstrar o papel dos estrogênios em diminuir a perda ou até acarretar um ganho de massa óssea. Tais benefícios são alcançados quando se utiliza a terapia estrogênica isolada

ou associada aos progestogênios (CHRISTIANSEN, CHRISTIANSEN, TRANSBOL, 1981; MUNK-JENSEN et al., 1988; ELLERINGTON et al., 1993).

No entretanto, a ação dos progestogênios sobre a massa óssea de mulheres normais durante o período reprodutivo ainda é controversa e objeto de várias investigações (PANAY & STUDD, 1996). PRIOR, VIGNA, SCHECHTER (1990), estudaram as influências da progesterona endógena sobre o tecido ósseo durante o ciclo menstrual. Observaram que os níveis dos esteróides ovarianos são baixos durante a menstruação, acarretando um aumento da reabsorção óssea. Com o aumento da produção estrogênica antes da ovulação, inicia-se a reversão deste processo de reabsorção que atinge o seu pico quando os níveis de progesterona são máximos, ou seja, durante a metade da fase lútea.

Este mesmo autor estudou 66 mulheres pré-menopausadas que apresentavam ciclos menstruais regulares, porém com distúrbios ovulatórios caracterizados por anovulação ou fase lútea curta. Tais pacientes apresentaram uma diminuição da massa óssea da coluna lombar diretamente relacionada aos níveis de progesterona, sendo que as mulheres com fase lútea muito deficiente tiveram maior diminuição da massa óssea com uma perda de 2 a 4% ao final de um ano. Estes resultados sugeriram fortemente que a manutenção da DMO em mulheres adultas requer uma produção ovariana normal não só de estrogênios mas também de progesterona (PRIOR et al., 1990).

Recentemente, PRIOR, VIGNA, KENNEDY (1994), avaliaram mulheres em amenorréia hipotalâmica e demonstraram que as alterações na DMO da coluna lombar foram significativamente relacionadas com as doses cíclicas de acetato de medroxiprogesterona que elas receberam. Um aumento significativo da DMO foi observado em mulheres que receberam 10 mg por pelo menos 10 dias em cada ciclo, por um período de seis a 20 meses.

Esses mesmos autores, estudando a massa óssea de mulheres atletas amenorreicas, descreveram que o uso do acetato de medroxiprogesterona via oral, na dose de 10 mg por 10 dias, acarretou um aumento significativo da DMO da coluna lombar. Baseados nesses resultados, postulou-se que o ganho de massa óssea durante o uso de progestogênios diminui o risco de fraturas e de osteoporose pós-menopausa (PRIOR et al., 1990).

Além disso, estudos realizados em mulheres pré-menopausadas que receberam análogos do GnRh, interrompendo, assim, a produção de estrogênios e progesterona, demonstram um efeito trófico do acetato de medroxiprogesterona em prevenir a perda óssea durante o tratamento (CEDARS, LU, MELDRUM, 1990).

Cabe-nos, então, questionar porque o uso do AMPD em mulheres férteis levaria à perda óssea. Acreditamos realmente que a deficiência estrogênica é o fator mais importante deste processo. Entretanto, estaríamos sendo muito simplistas em atribuir esse efeito apenas à deficiência estrogênica pois a

principal ação do AMPD é o bloqueio do eixo-hipotálamo-hipófise-ovário, causando diminuição global dos níveis de esteróides endógenos.

Em relação à DMO avaliada através da DEXA, observamos neste estudo que as usuárias de AMPD apresentaram valores médios de DMO inferiores aos das não-usuárias no menacme mas superiores às mulheres menopausadas. A comparação das médias da DMO expressa em g/cm<sup>2</sup>, ou seja, densidade da área estudada, mostrou que, entre os grupos de não-usuárias no menacme e de usuárias de AMPD, houve uma diferença de aproximadamente 5,3% para o colo do fêmur, 7,3% para o triângulo de Ward, 7,3% para o trocânter e de 7,6% para a coluna lombar. A comparação entre os grupos de usuárias de AMPD e menopausadas mostrou diferenças de 6,4% para o colo do fêmur, 12,7% para o triângulo de Ward e de 6,2% para a coluna lombar.

Estas diferenças foram estatisticamente significativas e de maior magnitude que as relatadas por CUNDY et al. (1991). Estes observaram que as usuárias de AMPD apresentaram uma DMO 7,5% menor na coluna lombar e 6,6% menor no colo do fêmur. Entretanto, quando comparadas às menopausadas, as usuárias apresentaram uma DMO 8,9% maior na coluna lombar e 4,0% maior no colo do fêmur.

É importante considerar que em nosso estudo, o tempo médio de deficiência estrogênica nas usuárias de AMPD foi de 42 meses. Dessa forma, poderíamos inferir que as usuárias de AMPD tiveram uma perda óssea de 1,4 a 2% ao ano.

A literatura tem demonstrado que a taxa de perda óssea em mulheres menopausadas é bastante variável, não somente em função do local do esqueleto avaliado mas também de uma mulher para outra. MUNK-JENSEN et al. (1988), em um estudo para avaliar os efeitos da reposição hormonal sobre a massa óssea de mulheres menopausadas, observou que as mulheres que receberam apenas placebo tiveram uma perda óssea de 1,5% na coluna lombar e de 2,6% no antebraço ao final de 18 meses de estudo.

Já PRINCE et al., em 1991, estudando um grupo controle de mulheres menopausadas que não receberam nenhum tipo de tratamento para prevenir a perda óssea, observaram uma diminuição de 2,7% ao ano na DMO do antebraço.

RIIS & CHRITIANSEN (1988) comparando a DMO do antebraço, da coluna lombar e do esqueleto total de um grupo de mulheres menopausadas tratadas com estrogênios com a de um grupo de mulheres tratadas apenas com placebo, observaram que, ao final de dois anos, as mulheres tratadas com placebo tiveram um decréscimo de 6 a 7% na DMO de todos os locais avaliados.

No presente estudo, embora a diminuição da DMO nas usuárias de AMPD tenha sido relativamente alta, foi significativamente menor que a observada no grupo de mulheres menopausadas. Isso pode ser parcialmente atribuído às diferenças em dois dos principais fatores envolvidos na patogênese

da osteoporose pós-menopausa: a idade e a deficiência estrogênica. Observamos que, apesar de não haver diferenças em relação ao tempo de deficiência estrogênica nestes dois grupos, as usuárias de AMPD apresentavam aproximadamente a metade da idade e o dobro dos níveis de estradiol plasmático que as mulheres menopausadas.

Uma outra forma de expressar os resultados da DMO é através dos valores de *Z-score* (adulto jovem), isto é, o número de desvios-padrão acima ou abaixo da média do adulto jovem (WHITEHOUSE,1991; WHO,1994). Esses parâmetros tornam mais fácil a interpretação dos resultados e possibilitam estabelecer critérios densitométricos para o diagnóstico da osteopenia e da osteoporose (WHO,1994; COMPSTON, COOPER, KANIS, 1995).

Observamos que, apesar de as usuárias de AMPD apresentarem médias de *z-score* (adulto jovem) intermediárias quando comparadas às não-usuárias no menacme e na pós-menopausa, ainda se encontravam dentro da normalidade. Entretanto, houve uma porcentagem significativamente maior de usuárias de AMPD com valores de *Z-score* (adulto jovem) inferior a -1DP, na coluna lombar. Observou-se neste estudo, através do cálculo do "*Odds ratio*", não haver um aumento no risco de osteopenia do colo do fêmur em usuárias de AMPD. Observou-se, porém, um aumento de aproximadamente 2,9 vezes no risco de osteopenia em coluna lombar nas usuárias de AMPD.

Considera-se, clinicamente, que 1DP corresponde a uma variação de aproximadamente 10% na densidade óssea média em qualquer sítio do

esqueleto (OSTEOPOROSIS, 1995). Esta diminuição da massa óssea está associada a um aumento de 1,5 a 3 vezes no risco de fratura (COMPSTON et al., 1995).

MELTON III et al.(1993) estudaram prospectivamente a densidade óssea de 304 mulheres entre 30 e 94 anos por um período de 10 anos. Destas, 93 apresentaram algum episódio de fratura durante o período de acompanhamento. Os autores observaram que uma diminuição de 1 DP na densidade óssea da coluna lombar esteve associada a um aumento de 1,9 vezes no risco de fratura dessa região.

Na análise por regressão linear múltipla, a idade e o IMC foram os principais fatores que se mostraram associados à DMO em todas as etapas da regressão. Esperava-se tal resultado uma vez que a literatura é vasta em mostrar as mudanças da massa óssea em relação a esses parâmetros (RECKER et al., 1992; THEINTZ et al., 1992; WHO, 1994; BUCKWALTER et al., 1995; HEANEY & MATKOVIC, 1995).

Considerando-se que, após atingido o pico de massa óssea, inicia-se o processo gradual de perda, cabe-nos questionar quais seriam as conseqüências futuras que o uso do AMPD poderia acarretar sobre a massa óssea de mulheres jovens. Como a análise de regressão múltipla mostrou que a idade foi inversamente relacionada à DMO mesmo no grupo contendo apenas usuárias de AMPD, talvez devêssemos, do ponto de vista do metabolismo ósseo, reavaliar o perfil da usuária ideal deste método que tradicionalmente tem

sido recomendado para mulheres acima dos 30 anos, particularmente no final do período reprodutivo. Desse modo, mulheres nessa faixa etária que utilizam o AMPD por períodos muito prolongados, poderiam chegar à menopausa com uma massa óssea menor que o esperado, o que poderia representar um fator de risco adicional para osteoporose futura.

Da mesma forma, não é surpreendente observarmos a existência de uma associação positiva entre o IMC e a densidade óssea. A correlação entre os dados antropométricos e a massa óssea já é bastante conhecida ( LIEL et al., 1988; KATZMAN et al., 1991; HEISS et al., 1995; LEWIN et al., 1996). Assim, usuárias de AMPD de menor peso corporal poderiam estar mais sujeitas ao efeito negativo do AMPD sobre a densidade óssea. Entretanto, tem-se observado em vários estudos um aumento do peso corporal de 0,5 a 2,5 Kg ao ano em usuárias deste método (LEIMAN, 1972; WHO, 1982b;. WHO, 1986).

Em um estudo anterior realizado para avaliar os efeitos do AMPD sobre o peso corporal, observamos que as usuárias de AMPD com IMC inferior a 27 Kg/m<sup>2</sup>, tiveram um ganho de peso maior que as consideradas obesas (PAIVA, 1993). Poderíamos, assim, supor que os efeitos negativos do AMPD sobre a massa óssea de mulheres de baixo peso poderiam ser minimizados pelo ganho de peso que ocorre durante o uso do método. No entanto, são necessários estudos prospectivos metodologicamente desenhados para se testar esta hipótese.

Um resultado inesperado de nosso estudo, revelado pela análise de regressão múltipla, foi a falta de associação entre os níveis de estradiol plasmático e a DMO nos modelos de regressão utilizados. Apesar de existirem diferenças significativas nas médias do estradiol plasmático entre os grupos, os valores testados através dos cortes pela mediana não confirmaram esta associação. Cabe, porém, ressaltar ter havido associação significativa com outros fatores como o tempo de amenorréia, pertencer ao grupo de usuárias de AMPD, a amamentação e o uso prévio de ACO que representam, indiretamente, efeitos dos níveis estrogênicos.

As observações do presente estudo estão de acordo com vários outros que também verificaram a associação entre a diminuição da DMO e desordens endócrinas que levam à diminuição dos níveis estrogênicos e ciclos oligomenorreicos ou amenorreicos como na amenorréia de atletas, anorexia nervosa e hiperprolactinemia (LAM et al., 1988; DRINKWATER et al., 1990; LINDSAY, 1995; NGUYEN et al., 1995).

Por outro lado, observamos que o uso prévio de ACO mostrou ter um efeito positivo sobre a DMO. Estudo realizado por GOLDSMITH & JOHSTON em 1975 forneceu as primeiras indicações de que as usuárias de ACO, contendo altas doses de mestranol, apresentavam maior DMO na porção distal do rádio do que as não-usuárias. LINDSAY, et al. (1986) observaram um aumento na DMO vertebral medido através da *dual photon absorptiometry* (DPA) cerca de 1% maior para cada ano de uso de ACO. Outros autores observaram que apenas as mulheres que tinham usado ACO por mais de seis

anos apresentavam maior DMO na coluna e no fêmur, mas não na porção ultra distal do rádio (KRITZ-SILVERSTEIN & BARRET-CONNOR, 1993). Já CORSON (1993) observou que mulheres que haviam utilizado ACO atingiam a menopausa com uma DMO 2 a 3% maior que as não usuárias. Dois outros estudos concluíram que o uso prolongado de ACO não produz efeito sobre a DMO, tanto da coluna quanto do rádio (LLOYD et al., 1989; MAZESS & BARDEN, 1991). De qualquer forma, baseados nestes resultados, poderíamos inferir que o uso prévio de ACO em mulheres que utilizam AMPD poderiam minimizar os efeitos negativos do AMPD sobre a densidade óssea.

Um outro resultado inesperado que merece ser destacado refere-se à falta de associação entre o tempo de uso de AMPD e a densidade mineral óssea. Apesar de observarmos que as usuárias de AMPD apresentaram menor densidade mineral óssea, as análises de correlação e regressão linear múltipla não mostraram uma diminuição da densidade mineral óssea em função do tempo de uso. Isso nos leva a refletir sobre a relação causal entre o uso de AMPD e a diminuição da DMO observada. Uma possível explicação para este resultado poderia ser a de que as usuárias de AMPD já apresentavam uma menor massa óssea antes de iniciar o uso de AMPD. Entretanto, é difícil justificar tal suposição uma vez que os grupos de usuárias de AMPD e de não-usuárias no menacme eram homogêneos e foram selecionados da mesma população.

Outra possível explicação seria a de que a perda de massa óssea tenha ocorrido durante o primeiro ano de uso, uma vez que só incluímos em nossa

casuística mulheres que estavam utilizando o AMPD há pelo menos um ano. Fazendo-se uma analogia com o que ocorre em mulheres na pós-menopausa, também poderia haver uma perda rápida de massa óssea nos primeiros anos de hipoestrogenismo.

Por outro lado, devemos considerar que os fatores de risco não devem ser confundidos com o conceito de causa, mas sim comparados ao conceito de indicador. A importância de um fator na determinação de uma doença deve ser avaliada pela consideração conjunta de diversos critérios como a força de associação, prevalência, concomitância e reversibilidade (MIETTINEM, 1985). Relembramos que a osteoporose é uma doença multifatorial.

Finalmente, é importante destacar um relevante estudo realizado por CUNDY et al., em 1994. Os autores avaliaram a DMO de mulheres que haviam interrompido o uso do AMPD e observaram que, após o restabelecimento dos níveis estrogênicos, essas mulheres apresentaram um significativo ganho de massa óssea. No estudo anterior (CUNDY et al., 1991), as usuárias de AMPD apresentaram uma diminuição 7,5% na DMO da coluna lombar. O ganho médio de massa óssea foi de 6,4% após dois anos de interrupção do método. Esses resultados sugerem que a DMO pode ser quase que completamente reversível alguns anos após interrupção do AMPD.

Merece citar que reconhecemos como a principal limitação deste estudo o fato de não se tratar de um estudo prospectivo com medidas da DMO antes e depois do uso do AMPD. Nesse sentido, um dos aspectos mais importantes que

devem ser considerados quanto à interpretação de medidas repetidas da DMO relaciona-se à reprodutibilidade do exame. A capacidade de se detectar mudanças da DMO através de medidas repetidas depende do erro de precisão que com a DEXA é de 1% para a coluna e de 2-3% para o fêmur, em condições ideais. Entretanto, no dia a dia da prática, esse erro pode aumentar em função do tipo do equipamento, do operador e de características da própria paciente, dificultando a interpretação dos resultados (WHO, 1994; BIANCO et al., 1996).

Embora sejam necessários estudos prospectivos para se demonstrar realmente vários aspectos dos efeitos do AMPD como anticoncepcional sobre a densidade mineral óssea, acreditamos que a consistência de nossos resultados representam um dado adicional, sugerindo a existência dessa associação. Enquanto isso, consideramos que o AMPD continua sendo uma opção anticoncepcional altamente eficaz e segura para muitas mulheres. Mas, seria prudente realizar uma avaliação da densidade mineral óssea em usuárias de AMPD que apresentam outros fatores de risco para osteoporose. Recomendamos uma atitude de maior vigilância em usuárias de AMPD a longo prazo, particularmente naquelas com maior idade, menor peso corporal e por longos períodos de amenorréia, orientando-as sobre a necessidade de adotarem medidas preventivas que poderiam minimizar tais efeitos.

## **6. CONCLUSÕES**

---

---

## 6. CONCLUSÕES

- 6.1. As usuárias de AMPD apresentaram uma densidade mineral óssea significativamente menor que as não-usuárias no menacme, no colo do fêmur, triângulo de Ward, trocânter e coluna lombar.
- 6.2. As usuárias de AMPD apresentaram uma densidade mineral óssea significativamente maior que as não-usuárias na pós-menopausa, no colo do fêmur, triângulo de Ward e coluna lombar.
- 6.3. Os fatores diretamente associados à densidade mineral óssea foram o índice de massa corporal e o uso prévio de anticoncepcionais orais combinados e a paridade. A idade, pertencer ao grupo de usuárias de AMPD, o tempo de amenorréia, a amamentação e a cor branca mostraram-se inversamente associados à densidade mineral óssea.
- 6.4. Não houve associação entre a densidade mineral óssea e o tempo de uso do AMPD.
- 6.5. As usuárias de AMPD apresentaram níveis de estradiol plasmático inferiores aos das não-usuárias no menacme mas superiores aos das não-usuárias na pós-menopausa.

6.6. A deficiência estrogênica induzida pelo uso do AMPD produziu menores alterações na densidade mineral óssea que a deficiência estrogênica causada pela menopausa.

## **7. ANEXOS**

---

## 7. ANEXOS

### ANEXO 1

PESQUISA: "AVALIAÇÃO DA DENSITOMETRIA ÓSSEA EM USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA INJETÁVEL COMO ANTICONCEPCIONAL".

#### CHECK-LIST

Nome: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ - \_\_\_ Grupo |\_\_\_| N.º estudo |\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_|

	Sim	Não
1. É nulípara ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Teve parto ou aborto nos último 6 meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Esta amamentando ou amamentou nos último 6 meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Tem história de alguma das patologias abaixo?		
(a) Doença hepática ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(b) Diabetes mellitus ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(c) Doença renal crônica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(d) Doença da tiróide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(e) Doença hipofisária ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(f) Epilepsia ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(g) Câncer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(h) Permaneceu imobilizada no leito por 6 semanas ou mais ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(i) Doença óssea ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(j) Fratura óssea ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(k) História familiar de osteoporose ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(l) Menopausa precoce ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Está fazendo ou já fez uso, por mais de três meses de alguma medicação abaixo ?		
(a) Anticonvulsivante ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(b) Corticóides ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(c) Drogas para hipo ou hipertireoidismo ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(d) Drogas para hipo ou hiperparatireoidismo ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(e) Vitamina D ou C ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(f) Suplementação de cálcio ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(g) Diuréticos tiazídicos ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(h) Estrogênios ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(i) ProgestogênioS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Foi submetida a histerectomia ou ooforectomia bilateral ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Usou algum anticoncepcional hormonal por mais de 24 meses (exceto Depoprovera para pacientes do grupo 2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Realizou o exame de densiometria óssea do antebraço nos últimos 12 meses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>APENAS PARA PACIENTES DO GRUPO 1:</b>	
9. Apresenta ciclos menstruais irregulares ? (< 22 ou > 38 dias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10. Está grávida ou está com atraso menstrual que possa ser gravidez?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>APENAS PARA PACIENTES DO GRUPO 3:</b>	
11. Está em amenorréia há menos de 12 meses ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

OBS: SE A RESPOSTA FOR "SIM" EM ALGUMA DAS QUESTÕES, SERÁ EXCLUÍDA DO ESTUDO

ASSINATURA: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

## **ANEXO 2**

### **TERMO DE INFORMAÇÃO**

**PESQUISA:** "AVALIAÇÃO DA DENSITOMETRIA ÓSSEA EM USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA INJETÁVEL COMO ANTICONCEPCIONAL".

Estas informações estão sendo dadas para que a senhora tenha conhecimento de uma pesquisa que está sendo realizada no CAISM-UNICAMP, para avaliar se o uso do acetato de medroxiprogesterona injetável como método anticoncepcional (injeção de Depoprovera) causa algum efeito sobre os ossos.

Este anticoncepcional é utilizado por muitas mulheres em todo o mundo. Apesar dos efeitos deste anticoncepcional sobre diversas partes do organismo serem muito conhecidos, ainda não se sabe corretamente qual o efeito que ele produz sobre os ossos e se está relacionado a uma doença chamada osteoporose.

Para que os médicos tenham maior conhecimento deste assunto, precisamos estudar um grupo de mulheres voluntárias que usam a Depoprovera há pelo menos um ano e um grupo de mulheres voluntárias que não usam a Depoprovera e nenhum outro tipo de hormônio. Todas as mulheres que aceitarem participar desta pesquisa farão uma entrevista onde será perguntado sobre as doenças e cirurgias que já fizeram e sobre os remédios que já tomaram ou estão tomando. Depois dessa entrevista, as mulheres que puderem participar do estudo

terão que vir uma ou duas vezes à UNICAMP para fazer um exame chamado densitometria óssea e uma coleta de sangue para exame de hormônio. O exame de densitometria óssea é um exame indolor, parecido com um raio-x e que dura cerca de 20 minutos.

Caso a senhora concorde em participar deste estudo, nós forneceremos passes de ônibus para que possa vir fazer o exame dos ossos e também, se for necessário, vir só para colher sangue. Tentaremos fazer o possível para que a senhora não tenha que esperar muito para fazer o exame dos ossos. Mas, se isso acontecer, poderemos fornecer uma alimentação no refeitório do CAISM nesse dia.

O único benefício que a senhora terá participando deste estudo é saber o resultado do exame de densitometria óssea e com isso saber se apresenta ou não osteoporose.

Todas as informações colhidas serão confidenciais e conhecidas apenas pelos profissionais envolvidos na pesquisa. A senhora poderá decidir sair do estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento na UNICAMP.

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Pesquisa e de Ética do CAISM.

---

Nome do orientador	Assinatura do orientador	Data
--------------------	--------------------------	------

## ANEXO 3

### TERMO DE CONSENTIMENTO

PESQUISA: "AVALIAÇÃO DA DENSITOMETRIA ÓSSEA EM USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA INJETÁVEL COMO ANTICONCEPCIONAL".

NOME: \_\_\_\_\_ GRUPO

HC: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ - \_\_\_ Nº ESTUDO

Eu, abaixo assinado, aceito participar voluntariamente de um estudo para medir a densidade dos ossos de mulheres. Estou ciente de que, para participar deste estudo, deverei fazer um exame chamado "densitometria óssea" e colher uma amostra de sangue para exame de hormônio.

Fui informada que a densitometria óssea é um exame parecido com um Raio-X e que será marcada uma data na qual terei que ir ao Hospital das Clínicas para fazê-lo.

Fui informada que receberei passes de ônibus para vir fazer o exame dos ossos e também, se for necessário, vir só para colher sangue.

Sei que posso decidir sair do estudo a qualquer momento e isso não vai prejudicar meu tratamento na UNICAMP.

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimento sobre minhas dúvidas, oralmente.

\_\_\_\_\_

Assinatura da voluntária

\_\_\_\_\_ / /

Nome do orientador

Assinatura do orientador

Data

## ANEXO 4

PESQUISA: "AVALIAÇÃO DA DENSITOMETRIA ÓSSEA EM USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA INJETÁVEL COMO ANTICONCEPCIONAL".

### FICHA CLÍNICA

Nome: \_\_\_\_\_

—

HC: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ - \_\_\_

Grupo  N° Estudo

Amb. origem: \_\_\_\_\_

PF N° \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### 1. Dados pessoais:

Idade  anos

Raça: 1- Branca  2. Negra  3. Parda  4. Outros

Escolaridade:  anos

Fumante sim  não  nº cigar/dia  Tempo  anos

#### 2. Antecedentes ginecológicos:

DUM  ciclos  x  dias

Menarca:  anos G  P  A

Idade da menopausa:  anos

Uso de MAC hormonais: sim  não

- ACO: sim  não  tempo de uso  meses

- Depoprovera: sim  não  tempo de uso  meses

- Outros: sim  não  tempo de uso  anos

Qual \_\_\_\_\_

Amamentação exclusiva: sim  não  tempo  meses

3. Dados clínicos:

Peso [ ][ ][ ][ ][ ] Kg   Estatura [ ][ ][ ][ ] cm   BMI [ ][ ][ ]

Densidade óssea:

	BMD <sup>1</sup>	Young adult <sup>2</sup>		Age matched <sup>3</sup>	
	g/cm <sup>2</sup>	%	Z	%	Z
Fêmur	[ ][ ]·[ ][ ][ ][ ]	[ ][ ][ ]	[ ][ ]·[ ][ ][ ]	[ ][ ][ ]	[ ][ ]·[ ][ ][ ]
Colo	[ ][ ]·[ ][ ][ ][ ]	[ ][ ][ ]	[ ][ ]·[ ][ ][ ]	[ ][ ][ ]	[ ][ ]·[ ][ ][ ]
Wards	[ ][ ]·[ ][ ][ ][ ]	[ ][ ][ ]	[ ][ ]·[ ][ ][ ]	[ ][ ][ ]	[ ][ ]·[ ][ ][ ]
Trocânter	[ ][ ]·[ ][ ][ ][ ]	[ ][ ][ ]	[ ][ ]·[ ][ ][ ]	[ ][ ][ ]	[ ][ ]·[ ][ ][ ]

Estradiol plasmático [ ][ ][ ] pg/ml

Dia do ciclo colhido [ ][ ]

Observações: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

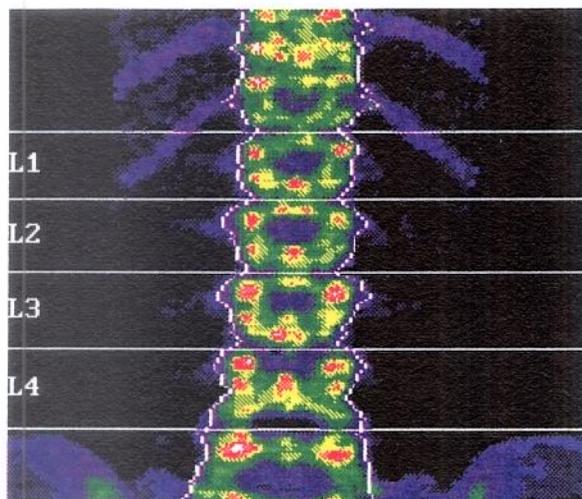
Data [ ][ ][ ][ ][ ][ ]

## ANEXO 5

HOSPITAL DAS CLINICAS - UNICAMP  
 SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

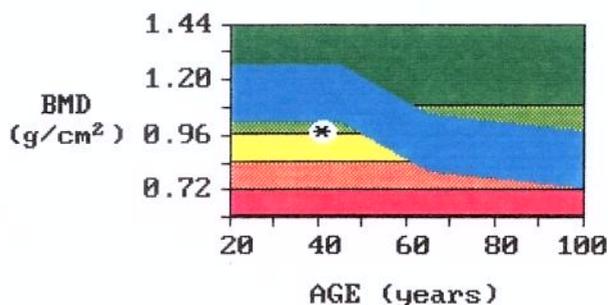
Tel.(0192) 39-7825 FAX: (0192)39-8350 Cx.Postal: 6142

PATIENT ID: SCAN: 3.6z 31.08.95  
 NAME: ANALYSIS: 3.6z 31.08.95



ID: HC 434969-8 SCAN DATE: 31.08.95

L2-L4 Comparison to Reference



L2-L4 BMD (g/cm<sup>2</sup>)<sup>1</sup> 0.977 ± 0.01  
 L2-L4 % Young Adult<sup>2</sup> 81 ± 3  
 L2-L4 % Age Matched<sup>3</sup> 86 ± 3

LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

Age (years).....	41	Large Standard.....	262.48	Scan Mode.....	Medium
Sex.....	Female	Medium Standard.....	196.26	Scan Type.....	DPX
Weight (Kg).....	50.0	Small Standard.....	139.03	Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	145	Low keV Air (cps)...	776063	Sample Size (mm).....	1.2x 1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)..	461403	Current (uA).....	750
System.....	6849	Rvalue (%Fat).....	1.383( 5.7)		

REGION	BMD <sup>1</sup> g/cm <sup>2</sup>	Young Adult <sup>2</sup>		Age Matched <sup>3</sup>	
		%	Z	%	Z
L1	0.901	80	-1.91	84	-1.41
L2	0.967	81	-1.94	85	-1.44
L3	1.036	86	-1.37	91	-0.87
L4	0.935	78	-2.21	82	-1.71
L1-L2	0.937	82	-1.77	86	-1.27
L1-L3	0.974	83	-1.63	88	-1.13
L1-L4	0.962	82	-1.82	86	-1.32
L2-L3	1.003	84	-1.64	88	-1.14
L2-L4	0.977	81	-1.86	86	-1.36
L3-L4	0.981	82	-1.83	86	-1.33

1 - See appendix E on precision and accuracy. Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD.

2 - Brazil AP Spine Reference Population, Ages 20-45. See Appendices.

3 - Matched for Age, Weight(males 50-100kg; females 35-80kg), Ethnic.

HOSPITAL DAS CLINICAS - UNICAMP  
 SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

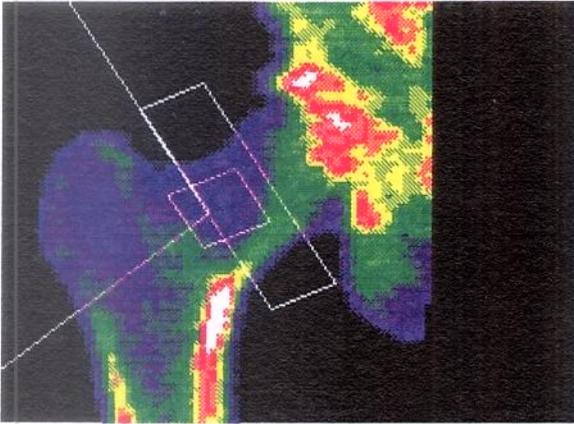
Tel.(0192) 39-7825 FAX: (0192)39-8350 Cx.Postal: 6142

PATIENT ID:  
 NAME:

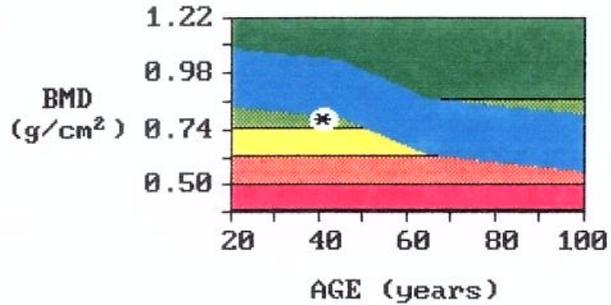
SCAN: 3.6z 31.08.95  
 ANALYSIS: 3.6z 31.08.95

ID: HC 434969-8

SCAN DATE: 31.08.95



NECK Comparison to Reference



NECK BMD (g/cm<sup>2</sup>)<sup>1</sup> 0.782 ± 0.02  
 NECK % Young Adult<sup>2</sup> 80 ± 3  
 NECK % Age Matched<sup>3</sup> 86 ± 3

LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

Age (years).....	41	Large Standard.....	262.48	Scan Mode.....	Medium
Sex.....	Female	Medium Standard.....	196.26	Scan Type.....	DPX
Weight (Kg).....	50.0	Small Standard.....	139.03	Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	145	Low keV Air (cps)...	776063	Sample Size (mm).....	1.2x 1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)..	461403	Region height (mm)...	60.0
System.....	6849	Rvalue (%Fat).....	1.359(16.5)	Region width (mm)....	15.0
Side.....	Right	Current (uA).....	750	Region angle (deg)...	63

NECK : BMC<sup>5</sup> (grams) = 3.71 AREA<sup>5</sup> (cm<sup>2</sup>) = 4.75  
 WARDS : BMC<sup>5</sup> (grams) = 1.58 AREA<sup>5</sup> (cm<sup>2</sup>) = 2.50  
 TROCH : BMC<sup>5</sup> (grams) = 6.85 AREA<sup>5</sup> (cm<sup>2</sup>) = 10.01

REGION	BMD <sup>1</sup> g/cm <sup>2</sup>	Young Adult <sup>2</sup>		Age Matched <sup>3</sup>	
		%	Z	%	Z
NECK	0.782	80	-1.65	86	-1.09
WARDS	0.631	69	-2.15	77	-1.46
TROCH	0.685	87	-0.96	92	-0.55

1 - See appendix E on precision and accuracy. Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD.

2 - Brazil Femur Reference Population, Ages 20-45. See Appendices.

3 - Matched for Age, Weight(males 50-100kg; females 35-80kg), Ethnic.

5 - Results for research purposes, not clinical use.

## ANEXO 6

Modelo 1: análise de regressão linear múltipla para os grupos de não-usuárias no menacme e usuárias de AMPD (n = 136)

Variável dependente:

Modelo 1A: densidade óssea do colo do fêmur ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )

Modelo 2A: densidade óssea da coluna lombar L2-L4 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )

Variáveis independentes:

- Grupo (usuárias de AMPD = 1 / menacme = 0)
- Idade (anos)
- Raça (branca = 1 / outra = 0)
- Escolaridade (até 4ª série = 0 / > 4ª série = 1)
- Fumante (sim = 1 / não = 0)
- Paridade (até 2 = 0 / > 2 = 1)
- Idade menarca (anos)
- Uso anterior de ACO (sim = 1 / não = 0)
- Amamentação (sim = 1 / não = 0)
- IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )
- Estradiol plasmático (até 45pg/ml = 0 / > 45 pg/ml = 1)@
- Tempo desde a última menstruação (até 15 meses = 0 / > 15 meses = 1)@

@ Cortes pela mediana

## ANEXO 7

Modelo 2: análise de regressão linear múltipla para os grupos de usuárias de AMPD e não-usuárias na pós-menopausa (n = 132)

Variável dependente:

Modelo 1A: densidade óssea do colo do fêmur ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )

Modelo 2A: densidade óssea da coluna lombar L2-L4 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )

Variáveis independentes:

- Grupo (usuárias de AMPD = 1 / menopausadas = 0)
- Idade (anos)
- Raça (branca = 1 / outra = 0)
- Escolaridade (até 4ª série = 0 / > 4ª série = 1)
- Fumante (sim = 1 / não = 0)
- Paridade (até 2 = 0 / > 2 = 1)
- Idade menarca (anos)
- Uso anterior de ACO (sim = 1 / não = 0)
- Amamentação (sim = 1 / não = 0)
- IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )
- Estradiol plasmático (até 45pg/ml = 0 / > 45 pg/ml = 1)@
- Tempo desde a última menstruação (até 15 meses = 0 / > 15 meses = 1)@

@ Cortes pela mediana

## ANEXO 8

Modelo 3: análise de regressão linear múltipla para o grupo de usuárias de AMPD (n = 66)

Variável dependente:

Modelo 1A: densidade óssea do colo do fêmur ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )

Modelo 2A: densidade óssea da coluna lombar L2-L4 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )

Variáveis independentes:

- Tempo de uso do AMPD (até 36 meses = 0 / > 36 meses = 1 )@
- Idade (anos)
- Raça (branca = 1 / outra = 0)
- Escolaridade (até 4ª série = 0 / > 4ª série = 1)
- Fumante (sim = 1 / não = 0)
- Paridade (até 2 = 0 / > 2 = 1)
- Idade menarca (anos)
- Uso anterior de ACO (sim = 1 / não = 0)
- Amamentação (sim = 1 / não = 0)
- IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )

@ Cortes pela mediana

## ANEXO 9

Artigo de referência: CUNDY, T.; EVANS, M.; ROBERTS, H.; WATTIE, D.; AMES, R.; REID, J.R.- Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. **Br. Med. J.**, **303**:13-6, 1991.

$X_1 = 1,269 \text{ g/cm}^2$  (média densidade mineral da coluna lombar) -  
grupo referência de mulheres pré-menopausadas não-usuárias de AMPD.

D.P.<sub>1</sub> =  $0,169 \text{ g/cm}^2$  (desvio padrão).

d: diferença desejada entre a média da densidade mineral da coluna lombar nos grupos referência e usuárias de AMPD.

Tamanho amostral (n) por grupo:

	$\alpha = 0,10$	$\alpha = 0,05$	$\alpha = 0,05$
d	$\beta = 0,10$	$\beta = 0,10$	$\beta = 0,05$
0,09	61	74	92
<b>0,10</b>	49	<b>60</b>	74
0,11	41	50	61
0,12	34	42	52

## **8. SUMMARY**



## 8. SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate the bone mineral density in injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) users compared to premenopausal and postmenopausal non-users. Data from a cross-sectional study among 72 current users of DMPA for at least one year, followed at the Family Planning Clinic of University of Campinas were compared with those of 64 premenopausal and 60 postmenopausal non-users. All women had bone mineral density of lumbar spine, femoral neck, Ward's triangle and trochanter measured by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA-Lunar DPX). Serum concentrations of estradiol were measured by RIA. Mean age of DMPA users, premenopausal and postmenopausal controls were respectively 31,8; 31,1 and 52,4 years. The mean estradiol concentrations were 149,9 pg/ml for premenopausal controls; 55,7 pg/ml for DMPA users ( $p < 0,001$ ) and 30,2 pg/ml for postmenopausal controls ( $p < 0,001$ ). Bone mineral density in DMPA users was significantly lower than that of premenopausal controls in all sites evaluated ( $p < 0,01$ ). Compared with postmenopausal controls, DMPA users had greater bone mineral density in femoral neck ( $p < 0,004$ ); Ward's triangle ( $p < 0,001$ ) and lumbar spine ( $p < 0,001$ ). In addition, 37,5 % of DMPA users had Z-score (young adult) in lumbar spine lower than -1 SD compared with 17,2 % in premenopausal controls ( $p < 0,01$ ) and with 65,0% in postmenopausal controls ( $p < 0,002$ ). Multiple regression analysis showed that the variables associated to the BMD were BMI, previous use of oral contraceptives, parity, age, to be a DMPA user, length of amenorrhea, lactation and white race. These findings suggest a lower bone mineral density in DMPA users for contraception.

## **9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLIN, E.V.; MAURER, A.H.; MARKS, A.D.; CHANNICK, B.J. - Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-Thyroxine. **Am. J. Med.**, **90**:360-6, 1991.
- BACHRACH, L.K.; KATZMAN, D.K.; LITT, I.F.; GUIDO, D.; MARCUS, R. - Recovery from osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **72**:602-6, 1991.
- BARGER-LUX, M.J.; HEANEY, R.P.; HAYES, J.; DeLUCA, H.F.; JOHNSON, M.L.; GONG, G. - Vitamin D receptor gene polymorphism, bone mass, body size, and vitamin D receptor density. **Calcif. Tissue Int.**, **57**:161-2, 1995.
- BEIGUELMAN, B. - **Curso prático de bioestatística**. Ribeirão Preto, Rev. Bras. Genét., 1988. 224p.
- BENAGIANO, G. & FRASER, I. - The depo-provera debate commentary on the article "Depo-Provera, a critical analysis". **Contraception**, **38**:493-528, 1981.
- BIANCO, A.C.; MARONE, M.M.S.; LEWIN, S. - Determinantes da massa óssea. In: **Métodos de investigação diagnóstica da massa óssea**. São Paulo, Unidade de Densitometria Óssea, 1996. p.9-33.
- BUCKWALTER, J.A.; GLIMCHER, M.J.; COOPER, R.R.; RECKER, R. - Bone biology ( part II). Formation, form, modeling, remodeling and regulation of cell function. **J. Bone Joint Surg.**, **77**: 1276-89, 1995.
- CAMERON, F.J.; KAYMAKCI, B.; BYRT, E.A.; EBELING, P.R.; WARNE, G.L.; WARK, J.D. - Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** **80**:2238-42, 1995.
- CANALIS, E. - Regulation of bone remodeling. In: FAVUS, M. J. - **Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 2.ed. New York, Raven Press, 1993. p.33-7.
- CARBONE, L.D.; PALMIERI, G.M.A.; GRAVES, S.C.; SMULL, K. - Osteoporosis of pregnancy: long-term follow-up of patients and their offspring. **Obstet. Gynecol.**, **86**:664-6, 1995.

- CEDARS, M.I.; LU, J.K.H.; MELDRUM, D.R. - Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. **Obstet. Gynaecol.**, **75**:641-5, 1990.
- CHRISTIANSEN, C.; CHRISTENSEN, M.S.; TRANSBOL, I. - Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. **Lancet**, **1**: 459-61, 1981.
- CHO, S.H.; CHO, S.H.; LEE, J.A.; MOON, H.; KIM, D.S. - Reduced spinal bone mass in patients with uterine cervical cancer. **Obstet. Gynecol.**, **78**:689-92, 1991.
- COLSTON, K.W.; KING, R.B.J.; HARWARD, J. - Estrogen receptors and human bone cells: immunocytochemical studies. **J. Bone Miner. Res.**, **4**: 625-31, 1989.
- COMPSTON, J.E.; COOPER, C.; KANIS, J.A. - Bone densitometry in clinical practice. **BMJ**, **310**:1507-10, 1995.
- CORAZZA, G.R.; DI SARIO, A.; CECCHETTI, L.; TAROZZI, C.; CORRAO, G.; BERNARDI, M.; GASBARRINI, G. - Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. **Gastroenterology**, **109**:122-8, 1995.
- CORSON, S.L. - Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis. **J. Reprod. Med.**, **38**:1015-20, 1993.
- CUNDY, T.; EVANS, M.; ROBERTS, H.; WATTIE, D.; AMES, R.; REID, I.R. - Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. **BMJ**, **303**:13-6, 1991.
- CUNDY, T.; CORNISH, J.; EVANS, M.C.; ROBERTS, H.; REID, I.R. - Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. **BMJ**, **308**:247-8, 1994.
- DALTON, K. & DALTON, M.J.T. - DMPA and bone density. **BMJ**, **303**:855, 1991 [Letter].
- DeCHERNEY, A. - Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestin on bone. **J. Reprod. Med.**, **38**:1007-13, 1993.
- DECLARATION DE HELSINKI. - **Recomendaciones para guiar a los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos. Normas y documentos.** Etica Medica. Colegio Medico de Chile. Santiago de Chile. Edit. Antártica S.A., 1986. p.91-5.

- DEMPSTER, D.W. - Bone remodeling. In: RIGGS, L. & MELTON III, J. L. - **Osteoporosis: etiology, diagnosis and management**. 2.ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1995. p.67-91.
- DÍAZ, J.; BRITO, C.; ALVARENGA, M.; DIAZ, M.M., FAÚNDES, A. -Histología endometrial y función estrogénica en usuarias de acetato de medroxiprogesterona (AMP) en dosis de 150mg. cada tres meses por tiempo prolongado . **Rev. Iberoame. Fertil.** , **10**:8-11, 1985.
- DRAPER, N.R. & SMITH, H. - **Applied Regression Analysis**. 2 ed. New York, John Wiley & Sons, 1981. 379p.
- DRINKWATER, B.L.; NILSON, K.; CHESNUT, C.H., BREMMER, W.J.; SHAINHOLTZ, S.; SOUTHWORTH, M.S. - Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. **N. Engl. J. Med.**, **311**: 277-81., 1984.
- DRINKWATER, B.L.; BRUEMNER, B.; CHESNUT III, C.H. - Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. **JAMA**, **263**:545-8, 1990.
- ELLERINGTON, M.C.; WHITEHEAD, M.J.; STEVENSON, J.C. - The role of hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis - In: LORRAIN, J.; PLOUFFE JR. L.; RAVNIKAR, V.; SPEROFF, L.; WATTS, N., (ed.) - **Comprehensive management of menopause**. New York, Springer - Verlag, 1993. p.171-6.
- FRASER, I. S. & WEISBERG, E. - A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. **Med. J. Aust.**, **24 (Suppl.1)**:3-19, 1981.
- FRASER, J.S. - Systemic hormonal contraception by non-oral routes. In: FILSHIE, M. & GUILLERBAUD, J. - **Contraception: science and practice**. London, Butterworth & Co. Ltda, 1989. p.109-25.
- FUNK, J.L.; SHOBACK, D.M.; GENANT, H.K. - Transient osteoporosis of the hip in pregnancy: natural history of changes in bone mineral density. **Clin. Endocrinol.**, **43**:373-82, 1995.
- GALLAGHER, J.C.; KABLE, W.T.; GOLDFAR, D. - Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. **Am. J. Med.**, **90**:171-8, 1991.

- GAMBERT, S.R.; SCHULTZ, B.M.; HAMDY, R.C. - Osteoporosis. Clinical features, prevention and treatment. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, **24**: 317-71, 1995.
- GOLDSMITH, N.F. & JOHSTON, J.O. - Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation. **J. Bone Joint Surg.**, **57**:657-68, 1975.
- GRANT, D.J.; McMURDO, M.E.T.; MOLE, P.A.; PATERSON, C.R. - Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women? **Clin. Endocrinol.**, **43**:339-45, 1995.
- GREEN, W. - The odyssey of Depo-Provera: contraceptives, carcinogenic drugs and risk - management analyses. **Food Drug Cosm. Law J.**, **42**:567-87, 1987
- HAMED, H.M.; PURDIE, D.W.; STEEL, S.A.; HOWEY, S. - The relation between bone mineral density and early pregnancy loss. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **99**:946-9, 1992.
- HAYSLIP, C.C.; KLEIN, T.A.; WRAY, H.L.; DUNCAN, W.E. - The effects of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. **Obstet. Gynecol.**, **73**:588-92, 1989.
- HEANEY, R.P. & MATKOVIC, V. - Inadequate peak bone mass. In: RIGGS, L.B. & MELTON III, J.L. ed. - **Osteoporosis: etiology, diagnosis and management**. 2.ed. Philadelphia, Lippincott - Raver Publishers, 1995. p.115-31.
- HEISS, C.J.; SANBORN, C.F.; NICHOLS, D.L.; BONNICK, S.L.; ALFORD, B.B. - Associations of body fat distribution, circulating sex hormones, and bone density in postmenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**:1591-6, 1995.

- HERMUS, A.D.R.; SMALS, A.G.; SWINKELS, L.M.; HUYSMANS, A.D.; PIETERS, G.F.; SWEEP, C.F.; CORSTENS, F.H.; KLOPPENBORG, P.W. - Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of cushing's syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**:2859-65, 1995.
- HINCHLEY, H. - DMPA and bone density. **BMJ**, **303**:467, 1991 [Letter].
- HOUDE, J.P.; SCHULZ, L.A.; MORGAN, W.J.; BREEN, T.; WARHOLD, L.; CRANE, G.K.; BARAN, D.T. - Bone mineral density changes in the forearm after immobilization. **Clin. Orthop. Rel. Res.**, **317**:199-205, 1995.
- HOWARD, G.; NGUYEN, T.; MORRISON, N.; WATANABE, T.; SAMBROOK, P.; EISMAN, J.; KELLY, P.J. - Genetic influences on bone density: physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in premenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**:2800-5, 1995.
- HOWELL, R.; EDMONDS, D.K.; DOWSETT, M.; CROOK, D.; LEES, B.; STEVENSON, J.C. - Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial. **Fertil. Steril.**, **64**:474-81, 1995.
- INTERNATIONAL PLANNED PARENTHOOD FEDERATION (IPPF). - Injectable contraceptives: safe and effective. **IPPF Medical Bulletin**, **16**:3-4, 1982.
- ISRAEL, O.; GIPS, S.; HARDOFF, R.; RUDOY, J.; FRAJEWICKI, V.; IOSILEVSKY, G.; BETTMAN, L.; FRENKEL, A.; HOFFMAN, A.; KOLODNY, G.M.; FRONT, D. - Bone loss in patients with chronic renal disease: prediction with quantitative bone scintigraphy with SPECT. **Radiology**, **196**:643-6, 1995.
- JENSEN, E.X.; FUSCH, CH.; JAEGER P.; PEHEIM, E.; HORBER, F.F. - Impact of chronic cigarette smoking on body composition and fuel metabolism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**:2181-5, 1995.
- JEPSSON, S & JOHANSSON, E.D.B. - Medroxyprogesterone acetate, estradiol, FSH and LH in peripheral blood after intramuscular administration of depo-provera(R) to women. **Contraception**, **14**: 461-9, 1976.
- JOHNSTON, JR., C.C.; MILLER, J.Z.; SLEMENDA, C.W.; REISTER, T.K.; HUI, S.; CHRISTIAN, J.C.; PEACOCK, M. - Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. **N. Engl. J. Med.**, **327**:82-7, 1992.

- JOHNSTON JR., C.C. & SLEMENDA, C.W. - Maximizing peak bone mass. In: CHRISTIANSEN, C. & RIIS, B. - Osteoporosis. Fourth International symposium on osteoporosis and consensus development conference. 1 ed. Hong Kong, 1993. p.94-95.
- KAHN, H.A. & SEMPOS, C.J. - **Statistical method in epidemiology**. New York. Oxford University Press, 1989. 292p.
- KALKWARF, H.J. & SPECKER, B.L. - Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. **Obstet. Gynecol.**, **86**:26-32, 1995.
- KATZMAN, D.K.; BACHRACH, K.; CARTER, D.R.; MARCUS, R. - Clinical anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. **J.Clin. Endocrinol. Metab.**, **73**:1332-9, 1991.
- KHOSLA, S. & MELTON III, L.J. - Secondary osteoporosis. In: RIGGS, L.B. & MELTON III, J.L. ed. - **Osteoporosis: etiology, diagnosis and management**. 2. ed. Philadelphia, Lippincott - Raven Publishers, 1995. p.183-204.
- KHOSLA, S.; RIGGS, B.L.; MELTON III, L.J. - **Clinical spectrum**. In: RIGGS, L.B. & MELTON III, J.L. ed. - Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. 2. ed. Philadelphia, Lippincott - Raven Publishers, 1995. p.205-223.
- KIRKMAN, R.; WILLIAMS, E.; MURBY, B. - Bone density and use of depot medroxyprogesterone acetate DMPA, (Depo-Provera). **Br. Fam. Plan.**, 26-7, 1994 [Letter].
- KIRKMAN, R.J.E. & GBOLADE, B.A. - Cross sectional study of bone density in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA). In: INTERNATIONAL CONGRESS FOR ADVANCES IN CONTRACEPTION, 9, Guatemala, 1995. **Abstracts**. p.59-60.
- KLIBANSKI, A. & GREENSPAN, S.L. - Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. **N. Engl. J. Med.**, **315**:542-6, 1986.
- KRITZ-SILVERSTEIN, D. & BARRET-CONNOR, E. - Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. **Am. J. Public Health** , **83**: 100-2, 1993.
- KUBBA, A. - DMPA and bone density. **BMJ**, **303 (24)**:467, 1991 [Letter].

- LAM, S.Y.; BAKER, H.W.G.; SEEMAN, E.; PEPPERELL, R.J. - Gynaecological disorders and risk factors in premenopausal women predisposing to osteoporosis. A review. **Br. J. Obstet Gynaecol.**, **95**:963-72, 1988.
- LANE, N.; BAPTISTA, J.; ORWOLL, E. - Bone mineral density of the lumbar spine in women with endometriosis. **Fertil. Steril.**, **55**:537-42, 1991.
- LAWRENCE, L.D. - Depo-provera revisited by FDA. **Fertil. News** , **26**: 11, 1992.
- LEIMAN, G. - Depot-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent: its effect on weight and blood pressure. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **114**:97-102, 1972.
- LEWIN, S; GOUVEIA, A.; MARONE, M.M.S.; WEHBA, S.; MALVESTITI, L.F.; BIANCO, A.C. - Densidade mineral óssea vertebral e femoral de 724 mulher brancas brasileiras: influência da idade e do peso corporal. **Rev. Ass. Med. Brasil.**, **42**:2-6, 1996.
- LIEL, Y.; EDWARDS, J.; SHARY, J.; SPICER, K.M.; GORDON, L.; BELL, N.H. - The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip, and spine in premenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **66**:1247-50, 1988.
- LINDSAY, R.; TOHME, J.; KANDERS, B. - The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre-and post-menopausal women. **Contraception**, **34**:333-40, 1986.
- LINDSAY, R. - Estrogen deficiency. In: RIGGS, L.B. & MELTON III, J.L. ed. - *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. 2. ed. Philadelphia, Lippincott - Raven Publishers, 1995. p.133-160.
- LIU, J.H. - Characteristics of old and new progestins. In: ANNUAL MEETING OF NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 7, Chicago, 1996. **Narrative outlines**. Chicago, 1996.
- LLOYD, T.; BUCHANAN, J.R.; URSINO, G.R.; MYERS, C.; WOODWARD, G.; HALBERT, D.R. - Long term oral contraceptive use does not affect trabecular bone density. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **160**: 402-4, 1989.
- LOONEY, J.E.; YOON, H.K.; FISCHER, M.; FARLEY, S.M.; FARLEY, J.R.; WERGEDAL, J.E.; BAYLINK, D.J. - Lack of a high prevalence of the BB vitamin D receptor genotype in severely osteoporotic women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**:2158-62, 1995.

- LUCKEY, M.M.; MEIER, D.E.; MANDELI, J.P.; DaCOSTA, M.C.; HUBBARD, M.L.; GOLDSMITH, S.J. - Radial and vertebral bone density in white and black women: evidence for racial differences in premenopausal bone homeostasis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **69**:762-70, 1989.
- LWANGA, S.K. & LEMESHOW, S. - Sample size determination in health studies. WHO, Geneva, 1991. 80p.
- MARQUES NETO, J.F. & LEDERMAN, R. (coord.) - Osteoporose: Brasil ano 2000. São Paulo, Limay ed., 1995. 137p.
- MATKOVIV, V. & HEANEY, R. P. - Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. **Am. J.Clin. Nutr.**, **55**:992-6, 1992.
- MATKOVIC, V.; JELIC, T.; WARDLAW, G.M.; LLICH, J.Z.; GOEL, P.K.; WRIGHT, J.K.; ANDON, M.B.; SMITH, K.T.; HEANEY, R.P. - Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis: inference from a cross-sectional model. **J. Clin. Invest.**, **93**:799-808, 1994.
- MAZESS, R.B. & BARDEN, H.S. - Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills **Am. J. Clin. Nutr.**, **53**:132-42, 1991.
- MELTON III, L.J. - Pathogenesis of osteoporosis. In: Lorrain, J., ed. - Comprehensive management of menopause. New York, Springer-Verlag, 1993. p.71-78.
- MELTON III, L.J.; ATKINSON, E.J.; O'FALLON, W.M.; WAHNER, H.W.; RIGGS, B.L. - Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. **J. Bone Min. Res.**, **8**:1227-33, 1993.
- MIETTINEM, O. - **Theoretical epidemiology**. New York, John Wileye Sons, 1985.
- MONIZ, C. - Alcohol and bone. **Br. Med. Bull.**, **50**:67-75, 1994.
- MUNK-JENSEN, N.; NIELSEN, S.P.; OBEL, E.B.; ERIKSEN, P.B. - Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: a double blind placebo controlled study. **Br. Med. J.**, **296**:1150-52, 1988.

NAESSEN, T; OLSSON, S.E.; GUDMUNDSON, J. - Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women. **Contraception**, **52**:35-9, 1995.

NEWHALL-PERRY, K.; HOLLOWAY, L.; OSBURN, L.; MONROE, S.E.; HEINRICH, L.; HENZL, M.; MARCUS, R. - Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist on the calcium-parathyroid axis and bone turnover in women with endometriosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **173**:824-9, 1995.

NGUYEN, T.V.; JONES, G.; SAMBROOK, P.N.; WHITE, C.P.; KELLY, P.J.; EISMAN, J.A. - Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**:2709-14, 1995.

OSTEOPOROSIS 1995 - Basic diagnosis and therapeutic elements for a "National Consensus Proposal". **Rev. Paul. Med.**, **113(4-suppl)**:1-65, 1995.

PAIVA, L.H.S.C. - **Avaliação da performance do acetato de medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional e efeitos sobre o peso corporal, pressão arterial, ciclo menstrual e histologia endometrial**. Campinas, 1993. [Tese - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas].

PANAY, N. & STUDD, J. - Do progestogens and progesterone reduce bone loss? **Menopause**, **3**:13-9, 1996.

PERIS, P.; GUAÑABENS, N.; PARÉS, A.; PONS, F.; RIO, L.; MONEGAL, A.; SURÍS, X.; CABALLERÍA, J.; RODÉS, J.; MUÑOZ-GÓMEZ, J. - Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. **Calcif. Tissue Int.**, **57**:111-4, 1995.

PERROTI, M. A. - **Densidade mineral óssea em mulheres pré-menopausadas usuárias de acetato de medroxiprogesterona como método anticoncepcional**. Campinas, 1995. [Tese - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas]

POCOCK, N.A.; EISMAN, J.A.; HOPPER, J.L.; YEATES, M.G.; SAMBROOK, P.N.; EBERL, S. - Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. **J.Clin. Invest.** **80**:706-10, 1987.

POPULATIONS REPORTS . - **Injectable progestogens : officials debate but use increases**. Washington, USA, 1975. 16p. (série k, n.1).

- POTTS, M. & PAXMAN, J.M. - Depo-Provera - ethical issues in its testing and distribution. **J.M.Ethics**, **10**:9-20, 1984.
- PRINCE, R.L.; SMITH, M.; DICK, I.M.; PRICE, R.I.; WEBB, P.G.; HENDERSON, N.K.; HARRIS, M.M. - Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation and hormone-replacement therapy. **N. Engl. J. Med.**, **325**:1189-95, 1991.
- PRIOR, J.C. - Progesterone as a bone-trophic hormone. **Endoc. Rev.**, **11**:386-98, 1990.
- PRIOR, J.C.; VIGNA, Y. M.; SCHECHTER, M.T.- Spinal bone loss and ovulatory disturbances. **N. Engl. J. Med.****323**:1221-7, 1990.
- PRIOR, J.C.; VIGNA, Y.M.; KENNEDY, S.M. - Progestogens's role in bone remodelling. **Br. J. Fam. Plann.****19**:13-7, 1994.
- RECKER, R.R.; DAVIES, K.M.; HINDERS, S.M.; HEANEY, R.P.; STEGMAN, M.R.; KIMMEL D.B. - Bone gain in young adult women. **JAMA**, **268**:2403-8, 1992.
- RICHARD, B.W. & LASAGNA, L. - Drug regulation in the United States and the United Kingdom: the depo-provera story. **Ann. Int. Med.**, **106**:886-91, 1987.
- RIGGS, B.L. & MELTON, L.J. - Evidence for two distinct syndromes of evolutionary osteoporosis. **Am. J. Med.**, **75**: 899, 1983.
- RIGOTTI, N.A.; NEER, R.M.; SKATES, S.J.; HERZOG, D.B.; NUSSBAUM, S.R. - The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. **JAMA**, **265**:1133-8, 1991.
- RIIS, B.J. & CHRISTIANSEN, C. - Measurement of spinal or peripheral bone mass to estimate early postmenopausal bone loss? **Am. J. Med.**, **84**:646-53, 1988.
- ROSENFELD, A.; MAINE, D.; ROCHAT, R.; SHELTON, J.; HATCHER, R.A. - The food and drug administration and medroxyprogesterone acetate: what are the issues? **JAMA**, **249**:2922-8, 1983.
- ROSS, J.L.; LONG, L.M.; FEUILLAN, P.; CASSORLA, F.; CUTLER JR., G.B. - Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **73**:355-9, 1991.

- SEEMAN, E.; WAHNER, H.W.; OFFORD, K.P.; KUMAR, R.; JOHNSON, W.J.; RIGGS, B.L. - Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. **J.Clin. Invest.**, **69**:1302-9, 1982.
- SEEMAN, E.; HOPPER, J.L.; BACH, L.A.; COOPER, M.E.; PARKINSON, E.; McKAY, J.; JERUMS, G. - Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. **N. Engl. J. Med.**, **320**:554-8, 1989.
- SILVER, J.J. & EINHORN, T.A. - Osteoporosis and aging. **Clin. Orthop. Rel. Res.**, **316**:10-20, 1995.
- SMITH, D.M.; NANCE, W.E.; KANG, K.W.; CHRISTIAN, J.C.; JOHNSTON, JR.C.C. - Genetic factors in determining bone mass. **J. Clin. Invest.**, **52**:2800-8, 1973.
- SNOW-HARTER, C.; CHAY, C.; MARCUS, R. - **Exercise and its relationship to bone mass and cardiovascular function.** In: Lorrain, J. , ed. - Comprehensive management of menopause. New York, Springer-Verlag, 1993. p.159-170.
- SOWERS, M.; CRUTCHFIELD, M.; JANNAUSCH, M.; UPDIKE, S.; CORTON, G. - A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. **Obstet. Gynecol.** **77**:841-5, 1991.
- STEVENSON, J.C. & MARCH, M.S. - Pathogenesis. In: STEVENSON, J.C. & MARCH, M.S. An atlas of osteoporosis. 1 ed. London, The Parthenon Publishing Group, 1992. p.23-24.
- STEVENSON, J.C. - The impact of bone loss in women with endometriosis. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **50(suppl 1)**:11-5, 1995.
- SUN, M. - Depo-provera debate revs up at FDA: Claims of cancer risk with the contraceptive pose tough, nagging problems for FDA, the State Department, and Third World countries. **Science**, **217**:424-8, 1982.
- SZARECWSKI, A.; HOLLINGWORTH, B.; GUILLEBAUD, J. - Depot medroxyprogesterone acetate and osteoporosis: monitor serum estradiol concentration in users. **BMJ**, **308**:717, 1994 [Letter].
- SZAREWSKI, A. & GUILLEBAUD, J. - DMPA and bone density. **BMJ**, **303**:467, 1991 [Letter].

- THEINTZ, G.; BUCHS, B.; RIZZOLI, R.; SLOSMAN, D.; CLAVIEN, H.; SIZONENKO, P.C.; BONJOUR, J. - Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **75**:1060-5, 1992.
- WHITEHEAD, M. & GODFREE, V. - Consequences of oestrogen deficiency. In: - Hormone replacement therapy: your questions answered. 1 ed. London, Churchill Livingstone, 1992. p.13-36.
- WHITEHOUSE, R.W. - Methods for measuring bone mass. **Current Imaging**, **3**:213-20, 1991.
- WOLINSKY-FRIEDLAND, M. - Drug-induced metabolic bone disease. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, **24**:395-420, 1995.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: Norethisterone Oenanthate and Medroxyprogesterone acetate. 1. Use-effectiveness. **Contraception**, **15**:513-533, 1977.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Facts about injectable contraceptives: memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the WHO, **60** (2), 199-210, 1982a.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Multinational comparative clinical trial of long-acting injectable contraceptives: norethisterone enanthate given in two dosage regimens and depot-medroxyprogesterone acetate. A preliminary report. **Contraception**, **25**:1-11, 1982b.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - A multicentered phase III comparative clinical trial of depot-medroxyprogesterone acetate given three-monthly at doses of 100mg or 150mg: 1. Contraceptive efficacy and side effects. **Contraception**, **34**:223-35, 1986.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - **Injectable contraceptives: their role in family planning care**. Geneva, WHO, 1990. 117p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. **Lancet**, **338**:833-8, 1991.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. **Contraception**, **45**:299-312, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, WHO, 1994. 130p. (Reports series, 843)

## **10. BIBLIOGRAFIA**

---

---

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p
2. Normas e procedimentos para publicações de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.