

**LUCIANA SANCHES**

---

**AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM  
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA EX-USUÁRIAS DO  
CONTRACEPTIVO ACETATO DE  
MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO**

---

**Dissertação de Mestrado**

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

**Unicamp  
2008**

**LUCIANA SANCHES**

---

---

**AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM  
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA EX-USUÁRIAS DO  
CONTRACEPTIVO ACETATO DE  
MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO**

---

---

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do Título de  
Mestre em Tocoginecologia, área de  
Ciências Biomédicas

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

**Unicamp  
2008**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Sa55a Sanches, Luciana  
Avaliação da densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa ex-usuárias do contraceptivo acetato de medroxiprogesterona de depósito / Luciana Sanches. Campinas, SP: [s.n.], 2008.

Orientador: Luis Guillermo Bahamondes  
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Densidade óssea. 2. Acetato de medroxiprogesterona. 3. Dispositivos intra-uterinos. 4. Contraceptivos. I. Bahamondes, Luis Guillermo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Forearm bone mineral density in post menopausal former users of depot medroxyprogesterone acetate

Keywords: 

- Bone density
- Medroxyprogesterone acetate
- Intra uterine device
- Contraceptives

Titulação: Mestre em Tocoginecologia  
Área de concentração: Ciências Biomédicas

Banca examinadora:

Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes  
Profª. Drª. Arlete Maria dos santos Fernandes  
Prof. Dr. Nelson Roberto de Melo

Data da defesa: 24 – 11 – 2008

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

# BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: LUCIANA SANCHES

Orientador: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

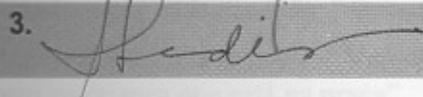
Professora Doutora em Inglês, Português e Literatura

Agradeço por cada correção e crítica a este trabalho.

Membros:

1. 

2. 

3. 

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

Data: 24 /11/2008

***Dedico esta dissertação ao meu saudoso, e pra sempre, “Vô Romeu”.***

Professor-Doutor em Inglês, Português e Literatura.

Agradeço por cada correção e crítica a este trabalho.

Major da Polícia Militar.

Agradeço por cada bronca: “Nada de namorar! Ou chupa cana, ou bebe garapa”.

Agradeço por cada brincadeira: “Vamos ver se você assiste o Chaves”.

Agradeço por cada história: “Tá vendo essa marca aqui? Eu peguei a onça”.

Agradeço por cada saudade: “Quando você for embora, vou soltar rojão”.

Agradeço por cada mentira: “Vamos embora, porque ao meio-dia a lança do coreto sai e pega na criança que está na praça”.

Agradeço por cada conselho: “Estuda das cinco da manhã às onze da noite”.

Agradeço por cada incentivo: “A vida é difícil. Não desista”.

Agradeço por cada palavra de orgulho: “Minha neta é formada em Biologia Molecular”.

Agradeço por cada espirro: “Uísque”!

Agradeço por cada ajuda: “Deixei um cinquentinha na sua carteira”.

Agradeço por cada convite: “Vamos fazer um churrasquinho no tombo do bode?”

Agradeço por cada chatice: “Desliga isso! Novela só tem pouca vergonha”.

Agradeço por cada palavra: “Põe Jesus na frente e vai atrás”.

*E, por fim, agradeço por ser meu avô, mesmo tendo partido antes de eu ter terminado meu mestrado.*

# Agradecimentos

---

Agradeço a Deus em primeiro lugar.

Agradeço ao meu querido professor Dr. Luis Bahamondes  
pela orientação e crítica.

Aos colaboradores da Unicamp  
pelas sugestões, materiais e apoio ao estudo.

Aos amigos e professores do mestrado  
que compartilharam essas novas experiências da vida acadêmica.

À minha família e amigos  
que compreenderam minha ausência em muitas horas.

Às mulheres  
que colaboraram como sujeitos da pesquisa.

E por fim, a todos que, direta ou indiretamente,  
contribuíram para a realização deste trabalho.

# Sumário

---

Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	vii
Resumo.....	viii
Summary.....	x
1. Introdução.....	11
2. Objetivos.....	20
2.1. Objetivo geral.....	20
2.2. Objetivos específicos.....	20
3. Sujeitos e Métodos.....	21
3.1. Desenho do estudo.....	21
3.2. Tamanho da amostra.....	21
3.3. Seleção das voluntárias.....	21
3.4. Critérios de inclusão.....	22
3.5. Critérios de exclusão.....	22
3.6. Determinação das variáveis.....	23
3.6.1. Variável dependente.....	23
3.6.2. Variáveis independentes.....	23
3.6.3. Variáveis de controle.....	23
3.7. Determinação da DMO.....	25
3.8. Instrumentos para Coleta de dados.....	26
3.9. Critérios para descontinuação.....	26
3.10. Análise estatística.....	27
3.11. Aspectos éticos.....	27
4. Publicação.....	29
5. Conclusões.....	39
6. Referências Bibliográficas.....	40
7. Anexos.....	46
7.1. Anexo 1 – <i>Check list</i> .....	46
7.2. Anexo 2 – Ficha de coleta de dados.....	47
7.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	48

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

---

<b>AMP-D</b>	Acetato de medroxiprogesterona de depósito
<b>DIU</b>	Dispositivo intra-uterino
<b>DMO</b>	Densidade mineral óssea
<b>E<sub>2</sub></b>	Estradiol
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>DXA</b>	<i>Double X - Ray Absorptiometry</i>
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EPM</b>	Erro padrão da média
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>NIH</b>	<i>National Institute of Health</i>
<b>Unicamp</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>LH</b>	Hormônio luteinizante
<b>FSH</b>	Hormônio folículo-estimulante

# Resumo

---

**Introdução:** Diante da relevância da contracepção na saúde reprodutiva, muitos estudos sobre segurança e eficácia contraceptiva são realizados a cada ano. O contraceptivo injetável com acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) é um método reversível e eficaz. Entretanto, seu uso provoca hipoestrogenismo e pode afetar a densidade mineral óssea (DMO) durante seu uso ou após a descontinuação, levando à osteopenia e osteoporose. A osteoporose é uma doença caracterizada pela diminuição absoluta da quantidade de osso, tornando-o frágil, sendo um dos maiores problemas de saúde, pois está associada com o aumento no risco de fraturas. O efeito do uso do AMP-D durante a vida reprodutiva sobre a DMO na pós-menopausa ainda é controverso. **Objetivo:** Avaliar a DMO em mulheres na pós-menopausa que usaram o AMP-D como contraceptivo até a menopausa e comparar com mulheres na pós-menopausa que usaram o dispositivo intra-uterino (DIU) com cobre. **Sujeitos e métodos:** Estudo com 135 mulheres na pós-menopausa, com idade entre 43 e 58 anos, compreendendo 36 usuárias de AMP-D e 99 usuárias de DIU com cobre como grupo comparativo. A DMO foi avaliada nas porções distal e ultradistal do rádio do antebraço não dominante, usando a técnica da energia dupla de Raios-X, até 3 anos após a menopausa. Todos os valores foram expressos em média  $\pm$  erro-padrão da

média (EPM). **Resultados:** O tempo de uso de ambos os contraceptivos foi de  $9,4 \pm 3,8$  e  $14,7 \pm 6,2$  anos para o AMP-D e DIU, respectivamente. As DMO na seção distal nos anos 1 e 2-3 após a menopausa foram 0,435 e 0,449 e 0,426 e 0,447 nas usuárias de AMP-D e DIU, respectivamente. Na seção ultradistal os valores foram: 0,369 e 0,384 e 0,340 e 0,383, respectivamente. Todos sem significância estatística. **Conclusões:** Mulheres com idade entre 43 e 58 anos, na pós-menopausa, ex-usuárias de AMP-D, apresentaram DMO, no ano 1 ou 2-3 após a menopausa, similar ao grupo de controle.

**Palavras-chave:** Densidade óssea, acetato de medroxiprogesterona, dispositivos intra-uterinos, contracepção.

# Summary

---

**Objective:** The aim of the study was to compare bone mineral density (BMD) in post menopausal women who were users of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) or copper intrauterine device (IUD) up to the menopause. **Volunteers and methods:** This study included 135 postmenopausal women, aged 43 to 58 year divided on a group of formers users of DMPA (36 women) and the control group of formers users of the copper IUD (99 women). BMD was measured at the nondominant forearm using double X-ray absorptiometry up to 3 years after the menopause. **Results:** The mean time of previous use of both contraceptives was (Mean  $\pm$  SEM)  $9.4 \pm 3.8$  and  $14.7 \pm 6.2$  years for DMPA and IUD, respectively. The mean BMD at the distal section at years 1 and 2-3 after the menopause among DMPA and IUD users were 0.435 and 0.449 and 0.426 and 0.447, respectively. At the ultradistal section the values were 0.369 and 0.384 and 0.340 and 0.383, respectively, without statistically significance. **Conclusions:** Postmenopausal women aged 43 to 58 former users of either DMPA or copper IUD up to the onset of menopause presented similar BMD at 1 or 2-3 years after the menopause.

**Key Words:** Bone density, medroxyprogesterone acetate, intrauterine device, contraception.

# 1. Introdução

---

Diante da relevância da contracepção na saúde reprodutiva de homens e mulheres, muitos estudos sobre segurança e eficácia contraceptiva são realizados a cada ano. Desde 1970, o uso de métodos anticoncepcionais que contêm só progestógenos vem sendo utilizado extensivamente no mundo devido à sua alta eficácia, poucos efeitos colaterais e contra-indicações. Estes métodos têm a vantagem de poderem ser utilizados por muitas mulheres com diversas doenças, inclusive por aquelas que não podem ou que não desejam utilizar métodos contraceptivos com estrógenos (Fraser, 1981).

O contraceptivo hormonal injetável trimestral com progestógeno, acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D), tem sido utilizado por milhões de mulheres em mais de 90 países (Fraser, 1981; Naessen *et al.*, 1995). O AMP-D é um derivado da 17 a-hidroxiprogesterona, preparado em suspensão microcristalina que se administra via intramuscular em doses de 150mg a cada 3 meses (Fraser, 1981).

O AMP-D apresenta características especiais. É um método reversível que pode ser usado durante a lactação e seu uso independe do coito e da lembrança diária da usuária (Fraser, 1981). Uma única dose oferece contracepção altamente eficaz, com taxas de falha entre 0,25 e 0,30 por 100 mulheres em um ano e não parece ser afetada pelo peso da usuária ou pelo uso concomitante de outros medicamentos. Sua porcentagem de falha em uso perfeito é similar à eficácia contraceptiva da esterilização tubária, implantes contraceptivos subdérmicos e dispositivo intra-uterino (DIU) TCU 380 A (Kaunitz, 1996).

Entre as características do método, entretanto, existem alguns problemas como a irregularidade menstrual e em muitos casos amenorréia, sendo a principal causa de abandono do método; demora no retorno da fertilidade, em torno de 16 meses, e o maior problema é que, em caso de efeitos colaterais, a injeção não pode ser retirada do organismo (Fraser, 1981).

Seu principal mecanismo de ação é inibir a secreção das gonadotrofinas hipofisárias, LH e FSH, com subsequente anovulação, causando amenorréia na maioria das mulheres. Há diminuição do estradiol plasmático ( $E_2$ ) (Cundy *et al.*, 1991), o que leva à atrofia endometrial, alteração da motilidade da tuba uterina e aumento da viscosidade do muco cervical, evitando a penetração dos espermatozoides (Fraser, 1981).

A diminuição na produção de  $E_2$  pelo ovário pode ter efeito sobre a densidade mineral óssea (DMO), pois o hipoestrogenismo aumenta a reabsorção óssea e conseqüentemente aumenta o risco para osteopenia, osteoporose e

fraturas (Cundy *et al.*, 1991). A partir da década de 60, a osteoporose tornou-se foco de atenção mundial (Guarniero e Oliveira, 2004). Recentemente, pelo consenso de osteoporose em 2001, foi considerada como a “maior ameaça à saúde”, trazendo conseqüências financeiras, físicas e psicossociais devastadoras (NIH, 2001). Na maioria das pessoas constitui-se em uma doença insidiosa e assintomática, salvo nos casos em que ocorra uma fratura (WHO, 2004; Carvalho, 2006). As mulheres com osteoporose estabelecida freqüentemente relatam medo, ansiedade e depressão (NIH, 2001).

A osteoporose é considerada um problema de saúde pública (Riggs e Melton, 1995; Krahe *et al.*, 1997). É responsável por mais de 1,5 milhão de fraturas por ano nos EUA, com um gasto anual de 14 bilhões de dólares (NIH, 2005). É caracterizada por diminuição da massa óssea mineral e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo orgânico, levando à fragilidade mecânica e conseqüente predisposição à fraturas (Njeh *et al.*, 1999; Carvalho, 2006).

O aumento da expectativa de vida e a redução da fecundidade resultam no envelhecimento da população e aumento das taxas de osteoporose (WHO, 2004; Frazão e Naveira, 2006). Uma em cada duas mulheres apresentará uma fratura osteoporótica em algum momento da vida (Shapses *et al.*, 2000). Além disso, a osteoporose afeta principalmente as mulheres após os 50 anos de idade (NIH, 2001) com uma probabilidade de fraturas excedendo a 40% nos países desenvolvidos. Somente para a fratura de quadril essa probabilidade excede a 20% para as mulheres nesses países, sendo que os riscos para os homens é cerca da metade quando comparados aos das mulheres (WHO, 2004).

Após a menopausa, cerca da metade das mulheres norte-americanas apresentarão fraturas por osteoporose, sendo que 25% desenvolverão deformidades vertebrais e 15% terão fratura de quadril (Barrett *et al.*, 1999). Para as mulheres, na pós-menopausa, o risco de fraturas osteoporóticas é aproximadamente de 40%, sem considerar fraturas assintomáticas de vértebras (Riggs e Melton, 1995; Eddy *et al.*, 1998). Entre as fraturas mais comuns em mulheres com osteoporose estão as fraturas por compressão vertebral, as do punho, bacia e da extremidade proximal do fêmur (Guarniero e Oliveira, 2004). Entretanto, na maioria das situações clínicas, o exame radiográfico convencional não reconhece a osteopenia e osteoporose. A perda de DMO, sem fratura, deve ser superior a 30% para ser evidenciada na radiografia convencional (Carvalho, 2006).

Dentre as fraturas osteoporóticas na pós-menopausa, a fratura de fêmur é mais grave, resultando, nos EUA, em até 20% de mortalidade no primeiro semestre após o evento. Além de acarretar significativa perda de autonomia e cuidados domiciliares de longo prazo (Riggs e Melton, 1995) há perda da qualidade de vida, estimada em mais de 60%, em média, no primeiro ano pós-fratura (Eddy *et al.*, 1998). Algum tempo após a fratura há melhora na qualidade de vida, porém nunca será restaurada completamente (Lips e van Schoor, 2005).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu que o diagnóstico de osteoporose fosse realizado através da medida da DMO, visando padronizar e estabelecer critérios diagnósticos precoces. A DMO consiste na avaliação da quantidade de mineral em uma área determinada do esqueleto, sendo expressa em gramas pela área medida ( $g/cm^2$ ). O padrão de normalidade é baseado na

medida da DMO na população estudada, comparada com uma população de referência. Os valores chamados de T-score entre -1 e -2,5 desvio padrão (DP) caracteriza-se como osteopenia e menores de -2,5 DP, como osteoporose densitométrica. Valores de T-score menores de -2,5 DP associado à fratura são classificados como osteoporose estabelecida. Essa definição foi baseada em dados obtidos em mulheres de raça branca/ caucasiana, jovens e saudáveis (WHO, 1994), mas tendo algumas variações em outras populações (Silva, 2003).

Embora a DMO dependa diretamente do tamanho do osso, um estudo verificou que alguns resultados baixos da DMO não coincidiram com a diminuição de massa óssea (Schönau, 2004). Porém, a medida da DMO é um indicador indireto da qualidade óssea, pois não há um método adequado de mensuração (Kanis, 2002). Entretanto, a DMO apresenta-se como um dos melhores índices preditivos disponíveis atualmente (WHO, 1994; Eddy *et al.*, 1998). O risco de fraturas relacionadas à osteoporose é inversamente proporcional à DMO aferida na densitometria, sendo que o risco dobra a cada redução de 1 DP na DMO (Cummings *et al.*, 1993). A presença de baixa DMO é o principal fator de risco para fraturas em homens e mulheres, e em idosos tem sido observado que as fraturas raramente ocorrem na ausência de redução da DMO (Riggs e Melton, 1995).

Uma baixa DMO na coluna vertebral foi associada com altos valores de fosfatase alcalina, baixa ingestão de cálcio, menor índice de massa corpórea (IMC= kg/m<sup>2</sup>), baixa frequência de atividade física e idade avançada. Portanto, os fatores de risco para osteoporose podem estar presentes antes da falência

ovariana após a menopausa e serem particularmente independentes dos níveis de estrógeno (Krahe *et al.*, 1997).

A densitometria óssea ou absorptiometria de energia dupla de raios X (dual-energy X Ray absorptiometry – DXA) é um bom método para avaliar a DMO em homens e mulheres, especialmente entre aquelas com deficiência de estrogênio e com fatores de risco para osteoporose (Carvalho, 2006). É usada para a avaliação da osteoporose e atualmente é considerada padrão-ouro para a avaliação da DMO e para o diagnóstico de osteoporose (Cummings *et al.*, 2002). Trata-se de uma técnica muito segura, com acurácia diagnóstica alta (Genant *et al.*, 1996) e dose de radiação baixa, quando comparada aos outros métodos (Njeh *et al.*, 1999). É um método não invasivo, rápido, indolor e muito sensível que detecta perdas mínimas (Genant *et al.*, 1996).

O uso do AMP-D reduz a DMO, independente da idade da mulher (Beksinska *et al.*, 2005; Scholes *et al.*, 2005;), mas, com a descontinuação do AMP-D foi observada a restauração das concentrações de E<sub>2</sub> em mulheres na pré-menopausa e, conseqüentemente, houve aumento na DMO, sendo a reversão do seu efeito visto dentro de dois anos (Cundy *et al.*, 1994; 2002; Kaunitz *et al.*, 2008).

Esse processo de perda óssea começa antes da menopausa. A perda mais acentuada de massa óssea que ocorre nas mulheres a partir da perimenopausa está associada à insuficiência de estrogênio, condição característica da pós-menopausa (Sowers *et al.*, 1998). Pouco se sabe quanto ao efeito dos contraceptivos hormonais sobre o risco de fraturas na pré e pós-menopausa

(Krahe *et al.*, 1997). O único estudo que avaliou o risco de fraturas entre usuárias de AMP-D foi com recrutas do exército americano, durante o treinamento básico, e associou o uso do AMP-D ao aumento no risco de fraturas somente em mulheres brancas não hispânicas. Contudo, quando os valores foram ajustados pelas variáveis confundidoras, a DMO inicial não apresentou uma associação significativa entre o uso de AMP-D e o risco de fraturas (Lappe *et al.*, 1997).

O AMP-D mostrou-se um contraceptivo satisfatório para adolescentes (Campos e Melo, 2001), porém, devido à perda na DMO, um estudo aconselhou que as adolescentes não devessem tê-lo como método contraceptivo de primeira escolha, já que é antes dos 20 anos de idade que mais de 90% da massa óssea é adquirida (Theintz *et al.*, 1992; Meirik, 2006), sendo o estrogênio essencial para formação do osso (Rizzoli e Bonjour, 1997). Entretanto, a diminuição da DMO encontrada nas usuárias do método permanece dentro de 1 DP da DMO comparando-se com as não usuárias; dessa maneira, a significância clínica desses resultados não está clara (Curtis *et al.*, 2006).

Um estudo mostrou que o uso prolongado de AMP-D poderia ter efeito adverso sobre a DMO em mulheres jovens, de 18 a 21 anos (Scholes *et al.*, 1999), porém, outro estudo, no qual foram comparadas usuárias de contraceptivos orais combinados com usuárias de AMP-D, com idades entre 30 e 34 anos, concluiu que a DMO foi similar em ambos os grupos e que, conseqüentemente, esses medicamentos não afetariam a DMO (Perrotti *et al.*, 2001). Um terceiro estudo verificou que usuárias de AMP-D apresentaram DMO menor quando comparadas com um grupo de controle; entretanto, essa perda mostrou-se não

significativa e não foi correlacionada com o tempo de uso do medicamento (Bahamondes *et al.*, 1999).

É preciso ter em vista que o efeito hipoestrogênico está bem documentado entre as usuárias desse método, entretanto, um efeito deletério sobre a DMO é controverso (Cundy *et al.*, 1991). Porém, a despeito de informações não concludentes, a Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos e sua similar do Reino Unido, colocaram uma advertência de que o AMP-D poderia afetar a DMO (Duff, 2004; USFDA, 2004). Entretanto, alguns autores concluíram que não existem evidências suficientes para esta afirmação (Kaunitz, 2005; Kanis *et al.*, 2007).

Há controvérsias a respeito da baixa DMO observada durante o uso do AMP-D; se essa diminuição irá persistir após a descontinuação do medicamento e se o hipoestrogenismo provocado durante o uso do AMP-D continua a ter efeito sobre o risco de fratura durante os anos da pós-menopausa após sua descontinuação (Orr-Walker *et al.*, 1998; Cundy *et al.*, 2002).

Como os estudos em relação ao efeito do AMP-D sobre a massa óssea na pós-menopausa são limitados, e não há um consenso entre os autores, torna-se necessário nos serviços de planejamento familiar, aconselhar as mulheres sobre os métodos disponíveis atualmente, e mesmo que os dados sejam limitados, os que existem deveriam servir de apoio para recomendação do uso do AMP-D às mulheres que desejam usá-lo antes da menopausa sem comprometer a massa óssea no futuro (Merki-Feld *et al.*, 2000).

Porém, por recomendação da OMS, os riscos e benefícios para o uso contínuo do método devem ser reconsiderados ao longo do tempo, tendo em vista o uso individual (d' Arcangues, 2006). Foi estabelecido que como a perda óssea é proporcional ao tempo de uso do AMP-D, poderia ser que a DMO não seja completamente reversível após a descontinuação do medicamento. Além disso, para mulheres jovens ou adolescentes, o contraceptivo AMP-D somente deveria ser utilizado em tempos maiores de 2 anos, quando outros métodos de contracepção fossem inadequados (USFDA, 2004).

Devido às controvérsias observadas e aos poucos estudos existentes em relação ao efeito do AMP-D sobre a DMO em mulheres na pós-menopausa e como não há um consenso entre os autores, torna-se necessário avaliar os efeitos deste método contraceptivo sobre a DMO para prevenção da osteoporose que representa uma causa importante de morbidade e mortalidade.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo geral

Avaliar a DMO em mulheres na pós-menopausa que utilizaram o AMPD, como contraceptivo durante a vida reprodutiva até a menopausa, e comparar com um grupo de mulheres que utilizaram o DIU com cobre, como contraceptivo, durante a vida reprodutiva até a menopausa.

### 2.2. Objetivos específicos

Avaliar a DMO na região do antebraço em mulheres na pós-menopausa, ex-usuárias do contraceptivo com AMP-D e comparar com ex-usuárias do DIU TCu 380 A.

# 3. Sujeitos e Métodos

---

## 3.1. Desenho do estudo

O estudo realizado foi descritivo.

## 3.2. Tamanho da amostra

Foram avaliadas 135 mulheres de forma piloto e experimental.

## 3.3. Seleção das voluntárias

As mulheres do estudo foram identificadas e convocadas através dos prontuários médicos arquivados no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram selecionadas entre aquelas que consultaram no Ambulatório e que solicitaram um método contraceptivo reversível.

### **3.4. Critérios de inclusão**

As mulheres que fizeram parte do estudo foram aquelas com boas condições de saúde, idade igual ou superior a 40 anos, que estavam na pós-menopausa e usaram o AMP-D como contraceptivo durante a vida reprodutiva, por um mínimo de um ano, até a menopausa. O grupo de controle foi formado por mulheres com idade igual ou superior a 40 anos, que estavam na pós-menopausa e usaram o DIU TCu 380 A como contraceptivo durante a vida reprodutiva até a menopausa. Mulheres capazes de entender as informações recebidas e decidir sua participação no estudo.

### **3.5. Critérios de exclusão**

Foram excluídas do estudo as mulheres que fizeram uso de medicamentos hormonais, que apresentaram doenças crônicas como diabetes, falha renal, hiper ou hipotireoidismo, hiper ou hipoparatiroidismo, hepatite, câncer ou doença hipofisária. Também foram excluídas as mulheres que estavam consumindo cálcio, vitamina D, anticonvulsivantes, corticosteróides, diuréticos tiazídicos ou drogas para tratamento da tireóide e paratireóide, as mulheres atletas ou aquelas que exercem atividade física regular superior a uma hora por dia.

## **3.6. Determinação das variáveis**

### **3.6.1. Variável dependente**

Densidade mineral óssea definida como a relação entre o conteúdo mineral ósseo e a área medida do osso, expressa em g/cm<sup>2</sup>.

### **3.6.2. Variáveis independentes**

Método contraceptivo usado: acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) ou dispositivo intra-uterino com cobre (DIU TCu 380 A).

### **3.6.3. Variáveis de controle**

- a. *Idade*: tempo transcorrido entre a data de nascimento e a entrevista, expresso em anos completos segundo consta no prontuário médico. Igual ou maior a 40 anos.
- b. *Meses após a menopausa*: tempo transcorrido entre a data da menopausa e a entrevista, expresso em meses completos, segundo consta no prontuário médico das mulheres ex-usuárias de DIU TCu 380 A. Para as ex-usuárias de AMP-D foi o tempo transcorrido entre a data da dosagem do FSH (interpretado como a data da menopausa) e a entrevista, expresso em meses completos, segundo consta no prontuário médico das mulheres, sendo considerados como de pós-menopausa a determinação de FSH com valores superiores a 40 mUI/ml.
- c. *Cor*: Aspecto físico da natureza humana, estabelecida de acordo com a autodefinição da mulher. branca/ não branca.

- d. *Índice de massa corporal (IMC)*: medida internacional usada para calcular o grau de obesidade de um indivíduo, cálculo do peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros, ambos mensurados em uma balança antropométrica Filizola®. Abaixo do peso (< 18,5); peso normal (18,5 - 24,9); sobrepeso (25,0 - 29,9); obesidade grau I (30,0 - 34,9); obesidade grau II (35,0 – 40,0); obesidade grau III (> 40,1).
- e. *Tempo de uso do medicamento*: intervalo de tempo entre o início da administração e a suspensão do uso do medicamento, expresso em anos, somando o período total de anos, tempo estabelecido no prontuário médico.
- f. *Ocupação*: atividade exercida pela mulher, no momento do início do estudo.
- g. *Número de gestações*: número de vezes que a mulher ficou grávida.
- h. *Número de partos*: número de gestações levadas a termo.
- i. *Número de abortos*: número de gestações terminadas antes de 20 semanas, provocados ou espontâneas.
- j. *Tempo de amamentação exclusiva*: lactação sem suplementação, calculado através da soma do tempo de amamentação de cada filho, em meses.
- k. *Tempo de amamentação parcial*: definida como pelo menos um episódio de mamada ao dia, expresso em número de meses, somado o período para cada filho.
- l. *Hábito de fumar*: foi considerada tabagista a mulher que tinha o hábito de fumar por um ano, no mínimo, e que fumava pelo menos um cigarro por dia.

- m. *Hábito de tomar café*: ingestão de pelo menos uma dose por dia (50ml/dia) há pelo menos um ano.
- n. *Atividade física*: avaliado se a mulher fazia alguma atividade física regular.
- o. *Lavagem de roupa manualmente*: avaliado se a mulher lavava roupa manualmente.
- p. *Ingestão de bebida alcoólica*: definida como ingestão semanal de pelo menos uma dose de bebida alcoólica, no mínimo por um ano.

### **3.7. Determinação da DMO**

A avaliação da DMO foi realizada por um equipamento da marca Osteometer tipo DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry), que avalia com maior acuracidade diagnóstica a DMO no rádio e cúbito, em porções distal e ultradistal do antebraço. O exame é indolor, dura aproximadamente cinco minutos e não precisa de preparo especial. Foi realizado no antebraço não dominante. O valor normal para mulheres na pré-menopausa é de 0,481g/cm<sup>2</sup>. Duas medidas foram realizadas, uma na parte distal do antebraço onde o rádio está a 8mm da ulna e a outra na porção ultradistal do rádio perto da articulação com os ossos do carpo. A avaliação da massa óssea foi realizada no mesmo local pela pesquisadora, treinada para o manuseio dos aparelhos instalados no serviço. Para determinar a medida da DMO sempre no mesmo local do antebraço, o aparelho de densitometria era calibrado diariamente.

### **3.8. Instrumentos para Coleta de dados**

Após a aplicação da lista verificadora (Anexo 1), as mulheres elegíveis para o estudo responderam ao questionário no qual se registraram as medidas de estatura, peso e IMC (Anexo 2) e foram encaminhadas para realização da densitometria óssea. A mensuração da DMO foi realizada no antebraço não dominante, na porção distal do antebraço onde o rádio está a 8mm da ulna e outra na porção ultradistal do rádio perto da articulação com os ossos do carpo. O questionário e a determinação da DMO foram realizados pela investigadora do estudo e por enfermeiras capacitadas para este fim. As mulheres que preencheram os critérios de inclusão e que desejaram participar voluntariamente do estudo, receberam todas as informações sobre o estudo e assinaram um termo de consentimento (Anexo 3).

Todas as fichas colhidas foram cuidadosamente revisadas manualmente, e, em seguida, foram codificadas e armazenadas em um banco de dados do programa Excell. Posteriormente, realizou-se a análise estatística.

### **3.9. Critérios para descontinuação**

Não houve critérios para descontinuação das voluntárias, já que as mulheres que concorreram e realizaram o exame foram incluídas.

### **3.10. Análise estatística**

A comparação das variáveis demográficas, antropométricas, obstétricas e DMO entre os dois grupos foi realizada usando-se os testes Qui-Quadrado, *t* de Student, exato de Fisher, Mann-Whitney e ANOVA, quando apropriados. Todos os dados foram apresentados como média ± erro-padrão da média (EPM).

### **3.11. Aspectos éticos**

Todas as mulheres que preencheram os critérios de elegibilidade e aceitaram fazer parte do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3), previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

A identificação das mulheres foi mantida em sigilo. Os dados e as informações obtidos foram mantidos em segurança, tendo acesso a eles apenas pessoas autorizadas e envolvidas na pesquisa.

Os riscos para as mulheres do estudo foram praticamente inexistentes, já que o nível de irradiação a que elas foram expostas foi muito baixo, podendo-se compará-lo ao nível de exposição de uma radiografia simples do antebraço.

O benefício do estudo para cada uma das mulheres foi o resultado da DMO. Isto poderá ajudá-las a identificar precocemente alterações que pudessem ocorrer em relação ao futuro risco de ter osteoporose, sendo orientadas quanto

às medidas profiláticas; como prática constante de atividade física, banho de sol, nutrição e ingestão de cálcio e vitamina D adequada.

As mulheres participantes não receberam qualquer tipo de remuneração e aquelas que se recusaram a participar do estudo foram asseguradas de que não sofreriam nenhum tipo de modificação no atendimento rotineiro de qualquer Ambulatório do CAISM-UNICAMP.

O projeto de pesquisa deste estudo foi avaliado e aprovado pelas comissões de Pesquisa e Ética do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, sendo que o estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinki (WMA, 2000).

## 4. Publicação

---

2-Jul-2008

Dear Dr. Bahamondes,

Your revised manuscript (Forearm bone mineral density in postmenopausal former users of depot medroxyprogesterone acetate) has been reviewed by two qualified referees and the Editor of CONTRACEPTION. They indicate that it is acceptable for publication in its present form.

As a prospective author for CONTRACEPTION, please take the time to thoroughly read the information for Authors published in both the printed journal and online at <http://www.contraceptionjournal.org/authorinfo>. This information covers responsibilities of authors, including submission guidelines and page and color charges for publication.

Yours sincerely,

Shirley Davenport  
Managing Editor  
CONTRACEPTION

Original research article

## Forearm bone mineral density in postmenopausal former users of depot medroxyprogesterone acetate<sup>☆</sup>

Luciana Sanches, Nadia M. Marchi, Sara Castro, Cassia Teatin Juliato, Marina Villarroel, Luis Bahamondes\*

Department of Obstetrics and Gynecology, Human Reproduction Unit, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), 13084-971 Campinas, Brazil

Received 31 March 2008; revised 28 July 2008; accepted 28 July 2008

### Abstract

**Background:** The aim of the study was to compare the bone mineral density (BMD) of postmenopausal women who had used depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) or a copper intrauterine device (IUD) as a comparison group until menopause.

**Study Design:** BMD was measured using dual-energy X-ray absorptiometry at the nondominant forearm for up to 3 years following menopause in 135 women aged 43–58 years: 36 former DMPA users and 99 former IUD users.

**Results:** Mean duration of use was (mean±SEM) 9.4±3.8 and 14.7±6.2 years for the DMPA and IUD groups, respectively. One year after menopause, mean distal radius BMD was 0.435 and 0.449 in DMPA and IUD users, respectively, and 0.426 and 0.447 at 2–3 years following menopause. Ultra-distal BMD was 0.369 and 0.384 in DMPA and IUD users, respectively, at 1 year, and 0.340 and 0.383 at 2–3 years.

**Conclusions:** At 1 and 2–3 years following menopause, no significant differences were observed in the BMD of postmenopausal women aged 43–58 years, who had used DMPA or an IUD until menopause.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

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

### 1. Introduction

Hormonal contraceptives, particularly progestin-only methods, are used by millions of women worldwide [1]. They represent an option for women who cannot or do not wish to use contraceptive methods containing estrogens [2]. One of these methods is the injectable contraceptive, depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA), which offers high efficacy with few contraindications and side effects and good continuation rates [1,2]. That the use of DMPA provokes profound hypoestrogenism has been well established [3,4] and its effect on bone mineral density (BMD) has also been well documented, although it remains a controversial issue [5–8]. The use of DMPA suppresses estradiol (E<sub>2</sub>) excretion by the ovaries to levels similar to those found in postmenopausal women [4]. Ovulation is inhibited, and

over many months or years of use, many women become amenorrheic [2], although menstrual disturbances are still the most common reason for discontinuation [2].

The use of DMPA reduces BMD irrespective of the woman's age [9,10]; however, data on whether use of this contraceptive method has an effect on the most important indicator, fracture risk, are limited [9,10]. Nevertheless, at the same time, there is evidence that following discontinuation of DMPA, BMD reverts to values similar to those found in nonusers of this contraceptive method [11,12].

However, controversies remain with respect to whether the low BMD observed during DMPA use persists after its discontinuation and also whether the hypoestrogenism provoked by the use of DMPA continues to have any effect on fracture risk or on BMD in the postmenopausal years following discontinuation [11,13]. The World Health Organization (WHO) has established that “there should be no restriction on the use of DMPA, including no restriction on duration of use, among women aged 18–45 years who are otherwise eligible to use the method. Among adolescents (menarche to <18) and women over 45 years, the advantages

<sup>☆</sup> This study received partial financial support from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) Grant No. 03/08391-7.

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

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

of using DMPA generally outweigh the theoretical safety concerns regarding fracture risk. Since data are insufficient to determine if this is the case with long-term use among these age groups, the overall risks and benefits for continuing use of the method should be reconsidered over time with the individual use" [14].

The decrease in BMD found in users of DMPA is usually within 1 standard deviation (SD) of the BMD of nonusers; consequently, the clinical significance of these findings is unclear [9]. Little has been published on the effect of the long-term use of DMPA during the reproductive years on BMD after the menopause [11,13]. The objective of this study was to evaluate the BMD of postmenopausal women who had used DMPA as a contraceptive method during their reproductive years until the menopause for 1 year or more compared to a comparison group of users of a nonhormonal contraceptive method.

## 2. Materials and methods

The study was conducted at the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, Brazil. The internal review board of the institution approved the study, and all participants signed an informed consent form prior to admission.

### 2.1. Volunteers

Two groups were studied: the study group consisting of former users of DMPA (Depo-Provera<sup>®</sup>, Pfizer, São Paulo, Brazil) at least by 1 year (four injections) and the comparison group of former users of the TCu 380A intrauterine device (IUD) also at least by 1 year (Optima<sup>®</sup>, Injeflex, São Paulo, Brazil). The inclusion criteria required all women to be postmenopausal and aged  $\geq 40$  years. Women were excluded if they were using calcium, vitamin D, anticonvulsants, corticosteroids, thiazide diuretics, drugs for the treatment of thyroid disease or hormone therapy for postmenopausal symptoms. Women with chronic diseases such as diabetes mellitus, chronic renal failure, hyper- or hypothyroidism, hyper- or hypoparathyroidism, hepatitis, cancer or pituitary diseases were also excluded.

At the time of recruitment, the participants answered a questionnaire from which the relevant information was extracted. Weight and height were measured and recorded prior to BMD measurement. In the group of DMPA users, age at menopause was defined as the day on which FSH measurement was found to be above 40 mIU/mL [15] and in the control group in accordance with the date of the woman's last menstrual period.

### 2.2. Definition of variables

BMD was the dependent variable and was defined as the ratio between bone mineral content and the area of the bone measured ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). The independent variable was the use of

DMPA or the IUD. The control variables included age at the time of BMD measurement, age at menopause, ethnicity, number of pregnancies and deliveries, time of exclusive and partial breastfeeding, weight, height, body mass index (BMI;  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), practice and duration of physical exercise, and patterns of tobacco, coffee and alcohol consumption.

### 2.3. Bone mineral density measurement

BMD was measured at the nondominant forearm using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) (DTX-200; Osteometer Meditech, Rodovre, Denmark). The mean normal value in premenopausal women is  $0.481 \text{ g}/\text{cm}^2$  [16]. Two BMD measurements were taken in each woman: at the distal radius where the radius is 8 mm from the ulna (where cortical bone predominates) and at the ultra-distal radius near the articulation with the carpal bones (where trabecular bone predominates).

### 2.4. Statistical analysis

The demographic, anthropometric and obstetric variables and the BMD of the women in the two groups were compared using the chi-square test, Student's *t* test, Fisher's exact test, the Mann–Whitney test and the ANCOVA test, as appropriate. All data are presented as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM).

## 3. Results

A total of 135 women aged 43 to 58 years were evaluated. The study group of former users of DMPA consisted of 36 women, while 99 women comprised the comparison group of former IUD users. Some of the sociodemographic, anthropometric and obstetrical characteristics of the two groups are presented in Table 1. The mean age of DMPA and IUD users was  $51.0\pm 3.6$  and  $51.6\pm 3.7$  years, respectively, and mean age at menopause was  $50.3\pm 3.2$  and  $49.9\pm 2.9$  years for DMPA and IUD users, respectively. The mean duration of contraceptive use was  $9.4\pm 3.8$  and  $14.7\pm 6.2$  years for women in the DMPA and IUD groups,

Table 1  
Sociodemographic characteristics of former DMPA users and nonusers

Variables	DMPA users (n=36)	IUD users (n=99)	p value
Age (years)	51.0 $\pm$ 1.6	51.6 $\pm$ 1.7	.4370
Weight (kg)	68.9 $\pm$ 12.2	66.9 $\pm$ 11.7	.2353
Height (cm)	156.3 $\pm$ 5.9	154.3 $\pm$ 5.8	.0887
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	28.2 $\pm$ 4.9	28.0 $\pm$ 4.0	.6289
Number of pregnancies	3.2 $\pm$ 1.7	2.7 $\pm$ 1.3	.1162
Number of deliveries	2.9 $\pm$ 1.6	2.4 $\pm$ 1.1	.0666
Age at the menopause	50.3 $\pm$ 3.2	50.0 $\pm$ 2.9	.2435
Years of contraceptive use	9.4 $\pm$ 3.8	14.7 $\pm$ 6.2	<.0001
White women (%)	85.7	72.7	.1214
Smokers (%)	41.7	20.2	.0118

Values are shown as mean $\pm$ SD where appropriate.

Table 2  
Bone mineral density ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) in the two study groups and at both sections of the forearm at different years after the menopause

Section of the forearm	Years after the menopause	DMPA users				IUD users			
		n	Mean	SEM	p value	n	Mean	SEM	p value
Distal radius	1	16	0.435	0.013	.7222	55	0.449	0.007	.8582
	2–3	8	0.426	0.026		18	0.447	0.011	
Ultra-distal radius	1	16	0.369	0.016	.3168	55	0.384	0.008	.9485
	2–3	8	0.340	0.024		18	0.383	0.012	

respectively. The length of use of DMPA was between 1 and 4 years for five women; between 5–9 years and 10–14 years for 14 women in each group, respectively; and more than 15 years for three women. With the exception of tobacco use, which was significantly higher among DMPA users, there were no significant differences between the two groups with respect to any of the variables.

There was no statistically significant difference in BMD measurements between the former users of DMPA and those who had used the IUD, either at the distal or ultra-distal sections of the forearm. At the distal forearm, mean BMD was 0.435 and 0.449 for women in the DMPA and IUD groups, respectively, 1 year following menopause. At 2–3 years after the menopause, BMD was 0.426 and 0.447 in former DMPA and IUD users, respectively. BMD measurement at the ultra-distal forearm was 0.369 and 0.384 one year following menopause in the DMPA and IUD groups, respectively, and 0.340 and 0.383, respectively, 2–3 years following menopause (Table 2). There were no significant differences between the two contraceptive groups at either of these two times. When BMD at 1 year was compared with the measurements taken 2–3 years following menopause, no significant differences were found in either of the two contraceptive groups (Figs. 1 and 2).

#### 4. Discussion

The results of this study show that mean BMD was lower in both the distal and ultra-distal sections of the forearm of postmenopausal women who had previously used DMPA compared to a group of women who had never used hormonal contraception; however, these differences failed to achieve statistical significance. Although there were no significant differences between the two groups with respect to any of the sociodemographic, anthropometric or obstetrical characteristics, the proportion of smokers was significantly higher among DMPA users compared to nonusers. Although it was observed that smoking is a major risk factor for osteoporosis [17], the mechanisms that explain smoking, bone loss and fracture risk are poorly understood; however, the effect could be dose dependent.

Many studies have investigated the effect of DMPA use on BMD [9,10]; however, little has been published in the literature on the effect of DMPA on BMD in postmenopausal women who used this contraceptive until the menopause or a few years prior to menopause [11,13]. Two studies evaluated postmenopausal women who had previously used DMPA.

Ten years ago, Orr-Walker et al. [13] conducted a cross-sectional study in which they evaluated 34 postmenopausal

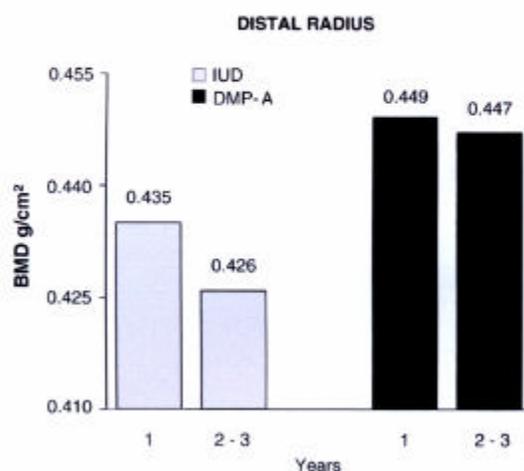


Fig. 1. Comparison of BMD at distal radius of former users of DMPA and IUD, 1 and 2–3 years after menopause.

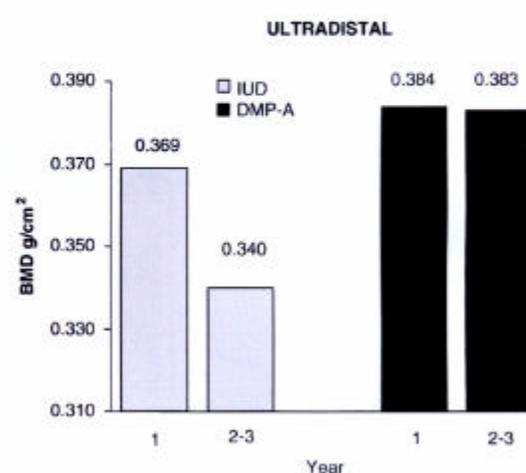


Fig. 2. Comparison of BMD at ultra-distal radius of former users of DMPA and IUD, 1 and 2–3 years after menopause.

women aged 60±5 years, who had initiated use of DMPA in adulthood and stopped 2 years prior to menopause. BMD was evaluated by DEXA at the lumbar spine and femoral neck. No significant differences were found between former and never users; however, a tendency towards low BMD was found in women who had been using this contraceptive method for more than 2 years.

The second publication consisted of a prospective study [11] with similar characteristics to the present report. Postmenopausal women were evaluated, including women who had reached menopause while in use of DMPA and a group of nonusers who underwent natural menopause without the use of any hormonal contraceptive or postmenopausal hormone therapy. Additionally, a third group consisting of former users of DMPA and postmenopausal hormone therapy was evaluated. BMD was measured by DEXA at the lumbar spine and femoral neck prospectively over 3 years. At the lumbar spine, a significant percentage change in BMD from -2% to -6% compared to baseline measurements was found in the control group of nonusers of DMPA; however, in the group of women who used DMPA, a change of only -2% was found at the end of the first year, while BMD was almost identical to baseline values in the third year following menopause. At the femoral neck of the former DMPA users, no detrimental effect was found when current measurements were compared to baseline values, and BMD increased significantly compared to nonusers.

The deleterious effect of DMPA use on BMD is clearly mediated by the hypoestrogenism provoked during use of this contraceptive method [18], and the abovementioned study carried out by Cundy et al. [11] provided some insight into this phenomenon. In the group of former DMPA users who received postmenopausal hormone therapy (estradiol +norethisterone), BMD values were midway between those of nonusers and former users of DMPA, showing that the reversal of hypoestrogenism is favorable to BMD. Moreover, estrogen supplementation to adolescent users of DMPA is better than placebo in preserving BMD [19].

The findings of our study, in agreement with the data reported by Cundy et al. [11], suggest that the hypoestrogenism induced by the use of DMPA during the reproductive years and the consequent decrease in BMD may confer a relative protective effect after menopause. In former long-term users of DMPA, BMD loss may be attenuated, and DMPA use probably has no effect on the role of estrogen in bone metabolism [10].

Some limitations, however, must be taken into consideration in the interpretation of these results. The sample size is small, albeit similar to that of the two previously mentioned studies [11,13]. In addition, observation extended to only 3 years after menopause, BMD was measured only at the forearm, fracture risk was not evaluated and the actual onset of menopause may differ from that established by FSH measurement in the former DMPA users. However, as far as we know, there are no data on fracture risk on postmenopausal women who are former users of DMPA.

Nevertheless, despite these limitations, the results of this study are in agreement with those of other available studies [11,13], and one of the strengths of the present trial is that our cohort consisted of women who had used DMPA between 1 and 15 years, and the mean time of use was almost 10 years. On aggregate, forearm evaluation of BMD is similar to measurements taken at other skeletal sites, since it has been previously reported that fracture risk is the same irrespective of whether DEXA is carried out at the forearm, spine or hip [20].

In conclusion, the differences in BMD between former DMPA users and nonusers were not statistically significant and probably had no clinical significance. After providing counseling with respect to all the contraceptive methods available at each family planning service, there are data, albeit limited, to support the recommendation that women who wish to use DMPA until menopause may do so with no deleterious postmenopausal effect on BMD. Current data on BMD and DMPA use [21] do not support the USFDA requirement of a black box warning inserted on the DMPA package that states: "Women who use Depo-Provera Contraceptive Injection may lose significant bone mineral density. Bone loss is greater with increasing duration of use and may not be completely reversible. Depo-Provera contraceptive injection should be used as a long-term birth control method (e.g., longer than 2 years) only if other birth control methods are inadequate." [22,23].

## References

- [1] Westhoff C. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera): a highly effective contraceptive option with proven long-term safety. *Contraception* 2003;68:75–87.
- [2] Fraser IS, Weisberg E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1981;1(Suppl 1):3–19.
- [3] Ortiz A, Hirol M, Stanczyk FZ, Goebelsmann U, Mishell DR. Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:32–8.
- [4] Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L, et al. The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera. *Contraception* 2000;62:23–7.
- [5] Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002;13:581–7.
- [6] Kaunitz AM, Miller PD, Rice VM, Ross D, McClung MR. Bone mineral density in women aged 25–35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception* 2006;74:90–9.
- [7] Clark MK, Sowers M, Levy B, Nichols S. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2006;86:1466–74.
- [8] Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents — The black box warning: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2006;39:296–301.
- [9] Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006;73:470–87.
- [10] Kaunitz AM, Arias R, McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. *Contraception* 2008;77:67–76.

- [11] Cundy T, Cornish J, Roberts H, Reid IR. Menopausal bone loss in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:978–83.
- [12] Cundy T, Cornish J, Evans MC, Roberts H, Reid IR. Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. *BMJ* 1994;308:247–8.
- [13] Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Cundy T, Reid IR. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:615–8.
- [14] d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006;73:443–4.
- [15] Juliato CT, Fernandes A, Marchi NM, Castro S, Olivotti B, Bahamondes L. Usefulness of FSH measurements for determining menopause in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate over 40 years of age. *Contraception* 2007;76:282–6.
- [16] Martin A, Holder L, Baie V, et al. Measurement of distal forearm bone mineral density. Can different forearm segments be used interchangeably? *J Clin Densitometry* 2003;2:381–7.
- [17] Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:233–41.
- [18] Gbolade BA. Depo-Provera and bone density. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28:7–11.
- [19] Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:42–7.
- [20] Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11:192–202.
- [21] Merki-Feld GS, Neff M, Keller PJ. A prospective study on the effects of depot medroxyprogesterone acetate on trabecular and cortical bone after attainment of peak bone mass. *BJOG* 2000;107:863–9.
- [22] United States Food and Drug Administration. Black Box Warning Added Concerning Long-Term Use of Depo-Provera Contraceptive Injection [FDA talk paper]. Rockville (MD): FDA; 2004. Available at: [www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01325.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01325.html) (accessed December 12, 2006).
- [23] Kaunitz AM. Depo-Provera's black box: time to reconsider? *Contraception* 2005;72:165–7.



**Departamento de Tocoginecologia  
Faculdade de Ciências Médicas  
Universidade Estadual de Campinas**

Caixa Postal 6181  
Telef.: +(55-19) 3289-2856/Fax:+(55-19) 3289-2440  
**13084-971, Campinas, SP, Brasil**  
e-mail: [bahamond@caism.unicamp.br](mailto:bahamond@caism.unicamp.br)

October 13, 2008

**Daniel Mishel Jr., MD  
Editor-in-Chief  
CONTRACEPTION  
USA**

Dear Doctor Mishell:

Unfortunately we realize about two errors on our manuscript CON-07040 "Forearm bone mineral density in postmenopausal former users of depot medroxyprogesterone acetate" which was accepted for publication on CONTRACEPTION. One error is on Table #2 regarding the number of women enrolled in whom we evaluated the bone mineral density at years 1 and 2-3 years after the menopause and the errors of the errors on Fig 1 and 2 corresponding that the colors of the bars are inverted between BMD on IUD and DMP-A users.

I would like to request the publication of an "Erratum" on the journal. The corrections are in a separate page.

Yours sincerely

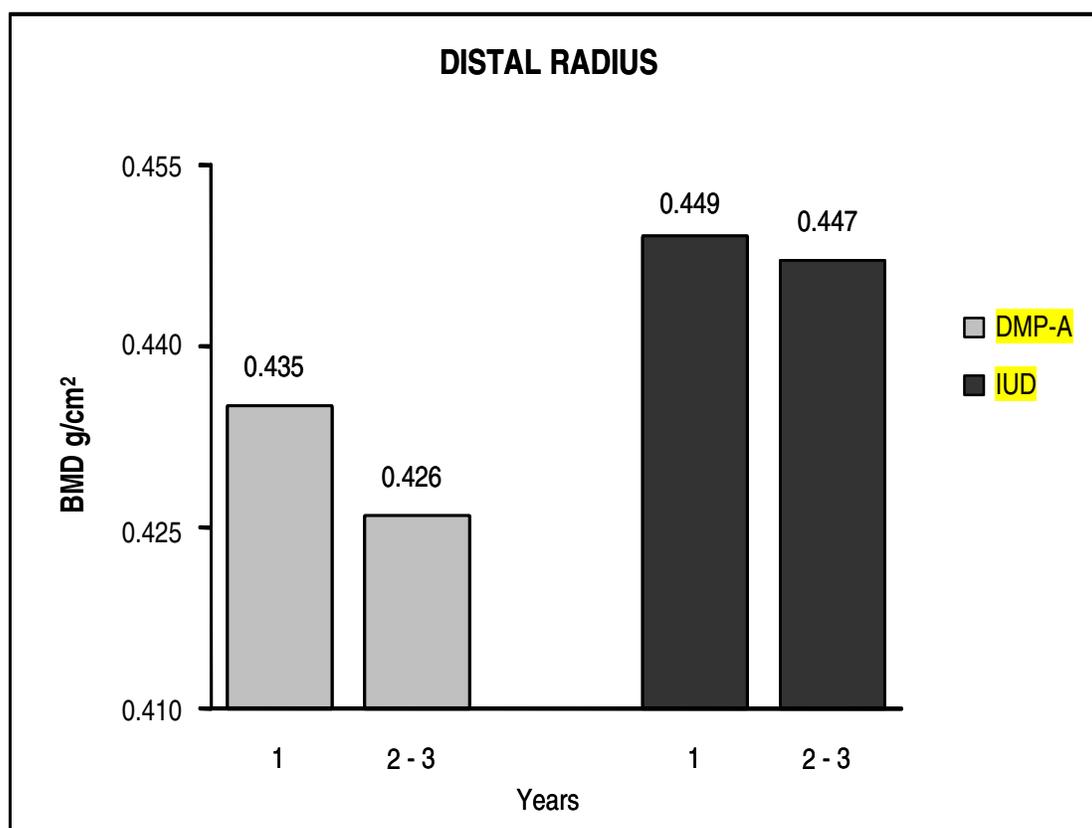
Luis Bahamondes, M.D.

Table 2. Bone mineral density (g/cm<sup>2</sup>) in the two study groups and at both sections of the forearm at different years after the menopause.

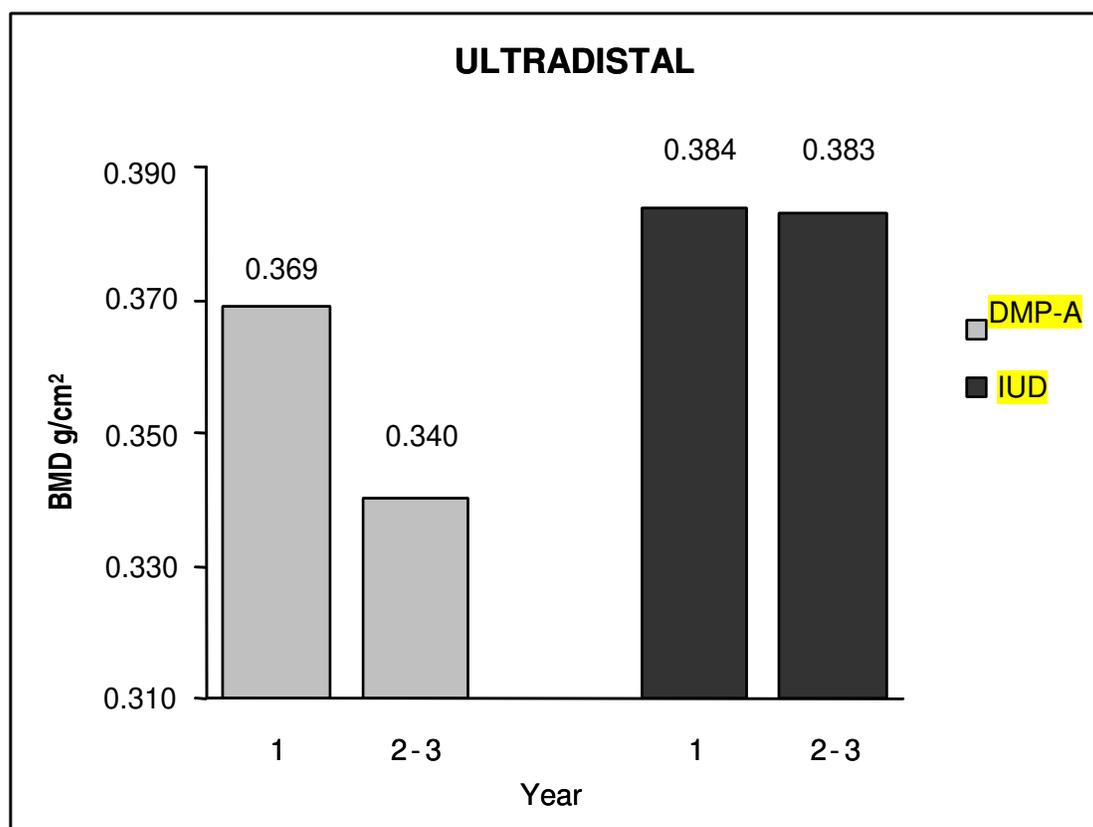
Section of the forearm	Years after the menopause	DMPA-users				IUD-users			
		n	Mean	SEM	P-value	n	Mean	SEM	P-value
Distal radius	1	26	0.435	0.013	0.7222	58	0.449	0.007	0.8582
	2-3	10	0.426	0.026		41	0.447	0.011	
Ultra-distal radius	1	26	0.369	0.016	0.3168	58	0.384	0.008	0.9485
	2-3	10	0.340	0.024		41	0.383	0.012	

DMPA: Depot medroxyprogesterone acetate; IUD: Intrauterine device; SEM: standard error of the mean.

**Fig. 1.** Comparison of BMD at distal radius of former users of DMPA and IUD, 1 and 2-3 years after menopause.



**Fig. 2.** Comparison of BMD at ultra-distal radius of former users of DMPA and IUD, 1 and 2-3 years after menopause.



## 5. Conclusões

---

A DMO na região do antebraço em mulheres na pós-menopausa, ex-usuárias do contraceptivo com AMP-D, foi similar quando comparada à de ex-usuárias de DIU TCU 380 A, tanto um ano após a menopausa como aos 2-3 anos da menopausa.

## 6. Referências Bibliográficas

---

Bahamondes L, Perrotti M, Castro S, Faúndes D, Petta CA, Bedone A. Forearm bone density in users of Depo-provera as a contraceptive method. *Fertil Steril* 1999; 71:849-52.

Barrett JA, Baron JA, Karagas MR, Beach MI. Fracture risk in the US Medicare population. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 243-9.

Beksinska ME, Smit JA, Kleinschmidt I, Farley TMM, Mbatha F. Bone mineral density in women aged 40-49 years using depot-medroxyprogesterone acetate, norethisterone enanthate or combined oral contraceptives for contraception. *Contraception* 2005; 71:170-5.

Campos JR, Melo VH. Acetato de medroxiprogesterona de depósito como anticoncepcional injetável em adolescentes. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23:181-6.

Carvalho MI. Osteoporose: visão do ortopedista. *Rev Bras Ortop* 2006; 41:91-7.

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341:72-5.

Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *Scientific Review. JAMA* 2002; 288:1889-1897.

Cundy T, Evans M, Roberts H, Wattie D, Ames R, Reid IR. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 1991; 303:13-16.

Cundy T, Cornish J, Evans MC, Roberts H, Reid IR. Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. *BMJ* 1994; 308:247-8.

Cundy T, Cornish J, Roberts H, Reid IR. Menopausal bone loss in long-term of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:978-83.

Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006;73:470-87.

D' Arcangues C. WHO Statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006; 73:443-4.

Duff G. Updated prescribing advice on the effect of Depo-Provera contraception on bones HSS. [on line] November 2004 [acesso em 23 mar 06]; disponível em: [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=con019478&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con019478&RevisionSelectionMethod=Latest).

Eddy DM, Johnston CC, Cummings SR, Dawson-Hughes B, Lindsay R, Melton III LJ, et al. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 4):S1-S88.

Fraser IS, Weisberg E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1981; 1(Suppl 1):3-19.

Frazão P, Naveira M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. Rev Bras Epidemiol 2006; 9:206-14.

Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer C, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: State of the art. J Bone Miner Res 1996; 11:707-730.

Guarniero R, Oliveira LG. Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. Rev Bras Ortop 2004; 39:477-85.

Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 2002; 359:1929-36.

Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johanson H, De Laet C, J. Brown, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int 2007; 18:1033-46.

Kaunitz AM. Long-acting contraceptive options. Int J Fertil Menopausal stud 1996; 41:69-76.

Kaunitz AM, Depo-provera's black box: time to reconsider? Contraception 2005; 72:165-7.

Kaunitz AM, Arias R, McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. Contraception 2008; 77:67-76.

Krahe C, Friedman R, Gross JL. Risk factors for decreased bone density in premenopausal women. Braz J Med Biol Res 1997; 30:1061-6.

Lappe JM, Stegman MR, Recker RR. The impact of lifestyle factors in female army recruits. Osteoporos Int 2000; 12:35-42.

Lips P, van Schoor N. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 447-455.

Meirik O. Adolescence and safety of contraceptives [on line] 2006 [acesso em 23 mar 06]; disponível em: [http://www.who.int/reproductive-health/publications/towards\\_adulthood/16.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/towards_adulthood/16.pdf)

Merki-Feld GS, Neff M, Keller PJ. A prospective study on the effects of depot medroxyprogesterone acetate on trabecular and cortical bone after attainment of peak bone mass. *BJOG* 2000;107:863–9.

Naessen T, Olsson SE, Gudmundson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women. *Contraception* 1995; 52:35-9.

NIH. National Institute of Health. Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.

NIH. National Institute of Health. Osteoporosis overview. [on line] 2005 [acesso em 02 abril 06]; disponível em: <http://www.osteoporosis.org/inetdocs/r106pi.pdf>

Njeh RC, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Applied Radiation and Isotopes* 1999; 50:215-36.

Orr-Walter BJ, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Cundy T, Reid R. The effects of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 49:615-8.

Perrotti M, Bahamondes L, Petta C, Castro S. Forearm bone density in long-term users of oral combined contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76: 469-73.

Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 17:505S-511S.

Rizzoli R, Bonjour JP. Hormones and bones. *Lancet* 1997; 349:20-3.

Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93:233-8.

Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott S. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:139-44.

Schönau E. The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol* 2004; 19:825-31.

Shapses SA. Osteoporosis. Recommended guidelines and new Jersey legislation. *NJ Med* 2000; 97:53-7.

Silva LK, Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cad Saúde Pública* 2003; 19:987-1003.

Sowers M, Crutchfield M, Bandekar R, Randolph JF, Shapiro B, Schork MA, Jannaush M. Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: The Michigan bone health study. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1134-40.

Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Solsman D, Clavien H, Sizonenko PC. et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the level of lumbar spine and femoral neck subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1060-5.

United States Food and drug Administration (USFDA). Talk paper black box warning added concerning long-term use of Depo-Provera contraceptive injection. November 17, 2004.

WHO. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *Tech Rep Ser* 1994; 843:1 – 290.

WHO. World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. *Summary Meeting Report* 2004; 1-13.

WMA. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. [On line] 2000 [acesso em 07 out 08]; disponível em: <http://www.cgmh.org.tw/intr/intr1/c0040/web/C/Declaration%20of%20Helsinki.pdf>

# 7. Anexos

## 7.1. Anexo 1 – Check list

Toma diuréticos tiazídicos?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Toma corticóides?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Toma vitamina D?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Toma cálcio?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Toma anticonvulsivantes?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Toma medicação para tiróide?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Toma medicação para paratiróide?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Tem câncer?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Tem doença grave (como Lupus)?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Está grávida?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Amamentou nos últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Tem diabetes?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Tem insuficiência renal?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Tem hipertireodismo ou hipotireodismo?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
Tem hiperparatireoidismo ou hipoparatiroidismo?	<input type="checkbox"/>	Sim	<input type="checkbox"/>	Não
		Qualquer resposta sim, a mulher <b>NÃO</b> poderá ser admitida nesse estudo		
		Se todas as repostas forem não, a mulher pode participar		

## 7.2. Anexo 2 – Ficha de coleta de dados

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE MULHERES EX-USUÁRIAS DE  
ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO**

**FICHA DE COLETA DE DADOS – N° NO ESTUDO: |\_|\_|\_|-|\_|\_|**

Data: |\_|\_|. |\_|\_|. |\_|\_| Iniciais |\_|\_|\_| Pf |\_|\_|\_|\_|\_| Idade: |\_|\_| Anos

AMP-D |\_|\_| DIU |\_|\_| Inserção |\_|\_|. |\_|\_|. |\_|\_|\_|\_| Último método contraceptivo utilizado antes do

AMP-D: \_\_\_\_\_

G |\_|\_| P |\_|\_| A |\_|\_| C |\_|\_| Dum |\_|\_|. |\_|\_|. |\_|\_|\_|\_| Raça: Branca |\_|\_| Não Branca |\_|\_|

Peso |\_|\_|\_| kg Altura |\_|\_|\_| cm IMC: |\_|\_|\_| Uso de tabaco: Não |\_|\_| Sim |\_|\_|

Ocupação: \_\_\_\_\_

Amamentou: Não |\_|\_| Sim |\_|\_| Tempo total |\_|\_|\_| Meses Tempo de amamentação  
exclusiva (No total de filhos): |\_|\_|\_| meses

Faz alguma atividade física (Por ex. ginástica): Não |\_|\_| Sim |\_|\_| Lava roupas  
manualmente? Não |\_|\_| Sim |\_|\_|

Você toma café? Não |\_|\_| Sim |\_|\_| ≠ Há quanto tempo? |\_|\_|\_| anos Quantos cafés/dia? |\_|\_|\_|

Você consome bebidas alcoólicas? Não |\_|\_| Sim |\_|\_| ≠ Há quanto tempo? |\_|\_|\_| anos Quantas  
doses/dia? |\_|\_|\_|

### DADOS DA DENSITOMETRIA

Inicial (data): |\_|\_|. |\_|\_|. |\_|\_| Rádío Distal: |\_|\_|\_|\_| g/cm<sup>2</sup> Ultra Distal: |\_|\_|\_|\_| g/cm<sup>2</sup>

18 Meses:

Peso |\_|\_|\_| kg IMC: |\_|\_|\_|\_|

Mantém o hábito de fumar: Sim |\_|\_| Não |\_|\_|

Data: |\_|\_|. |\_|\_|. |\_|\_| Rádío Distal: |\_|\_|\_|\_| g/cm<sup>2</sup> Ultra Distal: |\_|\_|\_|\_| g/cm<sup>2</sup>

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

Eu, \_\_\_\_\_,  
\_\_\_\_\_ anos, RG \_\_\_\_\_, residente na  
rua/av. \_\_\_\_\_  
e número do prontuário \_\_\_\_\_ fui convidada para participar  
de um estudo que está sendo realizado no Ambulatório de Planejamento  
Familiar do CAISM/UNICAMP para conhecer melhor o efeito do anticoncepcional  
injetável Depo-Provera<sup>®</sup> sobre os ossos do corpo no período da pós-menopausa.  
Fui esclarecida e informada a respeito deste estudo e informada que o efeito  
do Depo-Provera<sup>®</sup> sobre os ossos ainda não está claro. Entendo que serei  
entrevistada para fornecer informações sobre meus antecedentes e hábitos  
pessoais. Além disso, serei pesada e será medida minha altura bem como a  
quantidade de massa óssea no meu antebraço através de um aparelho de  
raios-X. Este exame será realizado uma única vez. Eu terei oportunidade de  
perguntar sobre qualquer dúvida relacionada com o estudo e sobre a minha  
participação nele, que deverá ser respondida para minha satisfação. Fui  
esclarecida também de que não terei nenhum benefício ou pagamento por  
participar deste estudo. No dia da entrevista, receberei uma ajuda de custo para  
as despesas com alimentação e condução no valor de 30,00 (trinta reais). Eu  
concordo em participar voluntariamente do estudo que manterá meu nome em  
sigilo. Também fui informada que a recusa em participar não trará nenhum  
prejuízo nos atendimentos futuros na UNICAMP.

Sei que posso contatar a pesquisadora responsável, Luciana Sanches, pelo telefone 3289-2856 para esclarecer dúvidas a respeito deste estudo, as pesquisadoras associadas, enfermeiras Nadia Maria Marchi e Sara Castro, pelo telefone 3289-2856 ou no Ambulatório de Planejamento Familiar de segunda a sexta-feira das 7:00-16:00h no telefone 3521-7176. Fui informada, também, que se considerar necessário, posso contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, pelo telefone 3521-8936.

---

Assinatura da voluntária

---

Assinatura da pesquisadora

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