

MARCOS ANTONIO PERROTTI

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM USUÁRIAS DE
MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS**

Tese de Doutorado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina, área de Tocoginecologia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes

**UNICAMP
2000**

MARCOS ANTONIO PERROTTI

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM USUÁRIAS DE
MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS**

**UNICAMP
2000**

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

P429d Perrotti, Marcos Antonio
Densidade mineral óssea em usuárias de
métodos anticoncepcionais hormonais / Marcos
Antonio Perrotti. Campinas, S.P.: [s.n.], 2000.

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

1. Anticoncepção. 2. Medroxiprogesterona.
3. Densitometria. 4. Osteoporose. I. Luis
Guillermo Bahamondes. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: MARCOS ANTONIO PERROTTI

Orientador: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

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

Data: 21.02.2000

*Dedico este trabalho
À minha família e a todos aqueles
que contribuíram para sua realização,
com carinho e gratidão*

SUMÁRIO

SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo Geral	15
2.2. Objetivos Específicos	15
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
3.1. Desenho do Estudo	17
3.2. Seleção e Critérios de Inclusão	18
3.3. Critérios de Exclusão	19
3.4. Tamanho da Amostra	20
3.5. Definição das variáveis	21
3.6. Determinação da DMO	24
3.7. Questionários e fichas	26
3.8. Processamento de dados	27
3.9. Considerações éticas	29
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSSÃO	51
6. CONCLUSÕES	65
7. SUMMARY	67
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES	81
10. ANEXOS	83

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACO	Anticoncepcional combinado oral
AMPD	Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEMICAMP	Centro de Pesquisas e Controle das Doenças Materno-Infantis de Campinas
DMO	Densidade Mineral Óssea
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FDA	Food and Drugs Administration
FNUAP	Fundo das Nações Unidas para Atividades de População
IMC	Índice de Massa Corpórea
m Rem	Mili-Rem
MAC	Método Anticoncepcional
OMS	Organização Mundial da Saúde
SEXA	Single X-ray Absortiomerty
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

RESUMO

A massa óssea sofre modificações contínuas desde o nascimento até o envelhecimento e é influenciada por um grande número de fatores. Já se sabe que a terapia de reposição hormonal na menopausa impede a progressão da perda de massa óssea. Entretanto, o papel dos hormônios esteroidais, presentes nos anticoncepcionais hormonais, sobre a massa óssea ainda é controverso. O objetivo deste estudo foi determinar se o uso prolongado de anticoncepcionais combinados orais e de acetato de medroxiprogesterona tem alguma influência sobre a densidade mineral óssea (DMO) em mulheres que estão consolidando seu pico de massa óssea, quando comparadas com não usuárias de métodos anticoncepcionais hormonais. O estudo, tipo corte transversal, avaliou 202 mulheres com idade entre 30 e 34 anos, atendidas no Ambulatório de Planejamento Familiar do CAISM/UNICAMP. Destas mulheres, 70 eram usuárias de anticoncepcionais combinados orais (ACO), 63 eram usuárias de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), no mínimo, e 69 não haviam usado nenhum tipo de anticoncepcional hormonal. A análise estatística, através do teste t de Student, mostrou que não há diferenças estatisticamente significativas de DMO quando se compara usuárias de ACO e de AMPD com não usuárias de métodos anticoncepcionais hormonais,

independentemente do tempo de uso do método. Quando se comparou a DMO entre usuárias de AMPD e de ACO também não se observou diferenças estatisticamente significativas. A análise de regressão linear múltipla mostrou que os fatores que se associaram positivamente com a DMO foram o peso, número de gestações superiores a 1 e número de partos superiores a 2, assim como a ocupação das mulheres. Estes resultados sugerem que o uso de anticoncepcionais combinados orais e acetato de medroxiprogesterona de depósito, por períodos prolongados, não interfere na DMO de mulheres que estão consolidando seu pico de massa óssea, ou seja, com idade compreendida entre 30 e 34 anos.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas observamos que houve um aumento da expectativa de vida e um conseqüente envelhecimento da população feminina. Tal constatação é mais evidente em países desenvolvidos, onde a expectativa de vida é maior, mas também pode ser notada em países em desenvolvimento. Estima-se que no início do próximo século cerca de 350 milhões de mulheres terão idade superior a 60 anos e, que no ano de 2025 essa cifra tenha dobrado, atingindo cerca de 650 milhões de mulheres (DICKZFALUZY, 1986). Dessa forma, tem-se dado uma maior atenção e cuidados às doenças crônico-degenerativas, procurando-se evitá-las e previni-las.

A avaliação do risco de doença e de posteriores intervenções médicas na população feminina mais idosa visa oferecer uma melhor qualidade de vida e que as doenças mais sérias e suas complicações fiquem limitadas aos últimos anos de sua vida. Dentre essas doenças podemos destacar a osteoporose, cujos métodos de prevenção e de diagnóstico têm sido bastante estudados (MAZESS, 1982; CUMMINGS & BLACK, 1986; JOHNELL, 1993; METHA, 1993). Esta atenção, dispensada ao estudo da osteoporose, é devida ao fato dela ser uma enfermidade crônica que praticamente não causa sintomas e aos enormes gastos com o tratamento de suas complicações nos países

desenvolvidos (CUMMINGS et al, 1985; CUMMINGS & BLACK, 1986; JOHNELL et al, 1993).

A osteoporose pode ser definida como uma doença crônica na qual há redução acentuada da massa óssea que leva a um aumento de sua fragilidade. Consequentemente, há um maior risco de ocorrer fraturas (MAZZES, 1982; CUMMINGS et al., 1985). De acordo com a definição quantitativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), a osteoporose é o estado clínico no qual a densidade mineral óssea (DMO) encontra-se abaixo de dois e meio desvios-padrões da média para o grupo de referência, ou seja, mulheres com idade compreendida entre 20 e 45 anos (WHO, 1981; CONSENSUS CONFERENCE-OSTEOPOROSIS, 1984; NORDIN, 1987; WHO, 1994).

Durante o desenvolvimento do esqueleto, o ganho de massa óssea aumenta gradativamente até em torno dos 30 anos de idade, quando se atinge o pico de massa óssea (RECKER et al., 1992). Esta fase é seguida por um estado transitório de estabilidade que vai aproximadamente até os 35 anos (BUCKWALTER, et al., 1995), quando então se inicia uma fase de perda que é mais acentuada após a menopausa (MAZZES, 1982; CUMMINGS et al., 1985; LINDSAY, THOME, KANDERS, 1986).

Após o pico de massa óssea ter sido atingido, a mulher deverá perder cerca de 50% desta no decorrer de sua vida, enquanto que nos homens esta taxa de perda é da ordem de 30%. Dessa forma, a taxa de perda de massa óssea e o risco de se desenvolver osteoporose são diretamente proporcionais ao pico de massa óssea atingido (RIGGS, WAHNER, OFFORD, 1982; RIGGS,

WHANER, MELTON, 1986; RIGGS & MELTON, 1986; HOSIE, HART, SMITH, 1989; COMPSTON, J. E., 1990).

A observação de que a osteoporose era mais freqüente em mulheres na menopausa despertou o interesse de vários pesquisadores que tentaram descobrir porque isto ocorria. Entretanto, ALBRIGHT, SMITH e RICHARDSON (1940), foram os primeiros a chegar a conclusão de que a perda da função ovariana e o conseqüente hipoestrogenismo predispunham à perda de massa óssea.

Posteriormente, com o avanço tecnológico para investigação de osteoporose, numerosos estudos apontando a associação causal entre hipoestrogenismo e osteoporose foram publicados (HEANEY, RECKER, SAVILLE, 1978; HAMMOND & MAXON, 1982; MAZESS, 1982; RICHELSON et al., 1984; LINDSAY, 1987; DUURSMA et al., 1991; DE CHERNEY, 1993; GREY, CUNDY, REID, 1994).

É conhecido que a perda de massa óssea e a conseqüente osteoporose que ocorrem na menopausa, secundários ao hipoestrogenismo, podem ser contidos com a terapia de reposição hormonal. Uma das mais fortes evidências entre hipoestrogenismo e perda de massa óssea pode ser observada em mulheres que foram submetidas à ooforectomia bilateral no menacme, as quais mostram uma rápida perda de massa óssea que pode ser evidenciada, prospectivamente, pela densitometria óssea (RICHELSON et al., 1984; LINDSAY, TOHME, KANDERS, 1986). Outra evidência que confirma esta relação causal entre hipoestrogenismo e perda de massa óssea é que esta

perda pode ser evitada, ou minimizada, quando se administra estrogênios às mulheres ooforectomizadas (HUTCHINSON, POLANSKY, FEINSTEIN, 1979; LINDSAY, et al., 1980; WEISS et al., 1980; KRAGGIER et al., 1982; LINDSAY, 1987; MUNK-JENSEN et al., 1988; LINDSAY, 1993).

A menopausa não é a única situação clínica em que se observa falência ovariana e, conseqüentemente hipoestrogenismo. Também há patologias que levam a uma redução dos níveis plasmáticos dos estrogênios, como por exemplo, estados hiperprolactinêmicos, anorexia nervosa e disgenesia gonadal. Alguns estudos mostraram que, nestas patologias, o hipoestrogenismo também levava a uma perda de massa óssea que era revertida pela reposição estrogênica ou pela recuperação da função ovariana (SHORE et al., 1982; CANN, MARTIN, GENANT, 1984; KLIBANSKI & GREENSPAN, 1986).

O principal efeito dos estrogênios sobre o metabolismo ósseo se dá através de sua capacidade em diminuir a atividade dos osteoclastos, diminuindo portanto, a reabsorção óssea. Também tem sido descrito que os estrogênios estimulam a ação dos osteoblastos, promovendo uma deposição de cálcio na matriz óssea (COLSTON, KING, HARWARD, 1989). Além disso, os estrogênios também asseguram uma eficiente absorção intestinal de cálcio (DE CHERNEY, 1993). Eles igualmente parecem estimular a produção de calcitonina na glândula tireóide, a qual protege os ossos dos efeitos desmineralizantes do hormônio paratiróideo (DUURSMA et al., 1991; RIGGS, KHOSLA, MELTON, 1998).

Desde que o valor absoluto do pico de massa óssea adquirido seria um fator determinante sobre o futuro risco de se desenvolver osteoporose, é importante que se conheça quais são os fatores que atuam sobre ele. Dada a associação causal entre hormônios esteroidais e massa óssea, a relação entre métodos anticoncepcionais (MACs) hormonais e massa óssea não pode ser esquecida. Se por um lado os anticoncepcionais combinados orais contém estrogênios, por outro lado o acetato de medroxiprogesterona leva a um estado de hipoestrogenismo. Pelo que expusemos até este ponto poderíamos supor que o uso dos ACOs estaria associado a um efeito positivo sobre a massa óssea, enquanto que, o uso do AMPD, devido ao seu estado hipoestrogênico, estaria associado a um efeito deletério da massa óssea.

Publicou-se vários trabalhos tentando mostrar o efeito do uso de métodos anticoncepcionais hormonais, como por exemplo, anticoncepcionais combinados orais (ACO) e acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) sobre a massa óssea. Os estudos publicados a este respeito mostraram resultados aparentemente conflitantes, não permitindo concluir qual o verdadeiro efeito dos MACs hormonais sobre a massa óssea (KHOSLA, RIGGS, MELTON, 1995). Enquanto que existem trabalhos mostrando que o uso de ACOs está relacionado ao ganho de massa óssea, há praticamente um mesmo número de trabalhos mostrando que isso não ocorre (METHA, 1993).

Um estudo realizado há quase três décadas, mostrou que o uso de ACOs poderia produzir um incremento de massa óssea (GOLDSMITH & JOHNSTON, 1975). Em outro estudo, realizado em mulheres de 24 a 75 anos

de idade, a fim de se tentar identificar fatores que poderiam atuar sobre a massa óssea, observou-se que as mulheres que usaram ACOs por mais de cinco anos apresentavam uma maior densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar, quando comparadas com não usuárias deste método anticoncepcional (KANDERS, LINDSAY, DEMPST, 1984).

Estes achados foram confirmados por um estudo clássico a respeito deste tema. Este estudo mostrou uma relação direta entre uso de ACOs e massa óssea, no qual observou-se que as usuárias deste tipo de MAC apresentavam um ganho de cerca de 1% de massa óssea por cada ano de uso do método (LINDSAY, THOME, KANDERS, 1986). Apesar do mérito destes estudos, devemos observar que a faixa etária avaliada foi muito ampla e que além disso, não se controlou outras variáveis que poderiam estar atuando sobre o ganho de massa óssea, como por exemplo, presença de algumas doenças, uso de medicamentos e hábitos de vida.

Na mesma linha de pesquisa, um estudo realizado em mulheres com idade variando entre 24 e 79 anos, mostrou que mulheres menopausadas que usaram ACOs previamente, tinham uma DMO de coluna lombar maior do que mulheres que não os usaram. Entretanto, este efeito não era observado em mulheres que não se encontravam na menopausa (HRESHCHYSHYN et al., 1988). Um estudo prospectivo realizado com mulheres jovens, com idade compreendida entre 20 e 30 anos, mostrou que após o uso de ACOs por um período de 1 ano, há um discreto ganho de massa óssea que, no entanto, não se mostrou significativo (MAIS et al., 1993). Deve-se destacar que este ganho

poderia ser considerado fisiológico, pois as mulheres avaliadas pertenciam à faixa etária na qual o pico de massa óssea ainda não foi atingido. Outra observação importante é que apenas 19 mulheres foram avaliadas.

Não obstante, outros estudos não observaram nenhuma relação entre o uso de ACOs e massa óssea. Não se observaram diferenças significativas de DMO (medida na coluna lombar, colo do fêmur e extremidade distal do rádio), quando se comparou usuárias (antigas ou recentes) com não usuárias de ACOs (RODIN, CHAPMAN, FOGELMAN, 1991). Esta avaliação foi realizada em mulheres com idade entre 20 e 45 anos. Neste estudo também foram avaliados alguns marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, como por exemplo, cálcio sérico, fosfatase alcalina e fósforo. Também não se observou nenhuma diferença nestes parâmetros quando se compararam os dois grupos. Talvez estes resultados possam ter sido observados, pois este pequeno grupo de mulheres (N=34) não corresponderia à uma amostra representativa da população estudada.

Resultados semelhantes foram observados em outro estudo, o qual mostrou que o ganho de massa óssea continua ocorrendo mesmo após o crescimento linear e que persiste até a terceira década de vida. Além disso, também observou-se que, enquanto que a atividade física e a dieta rica em cálcio têm um efeito positivo sobre este ganho, o uso de ACOs era indiferente (LLOYD et al., 1989).

A DMO avaliada na coluna lombar, na porção distal do rádio e no colo do fêmur de mulheres com 20 a 39 anos de idade e que eram usuárias de

ACOs, não mostrou diferenças significativas quando comparada com não usuárias destes métodos (MAZESS & BARDEN, 1991). Neste estudo também não se observou nenhuma relação entre a ingestão de cálcio e a atividade física diária com a massa óssea. O único fator identificado como determinante da massa óssea, neste estudo, foi o índice de massa corpórea (IMC), sendo observada uma maior DMO nas mulheres com maior IMC.

Também existem outros estudos que tentaram avaliar a associação de outros métodos anticoncepcionais hormonais, como o acetato de medroxiprogesterona de depósito e implantes subdérmicos de levonorgestrel (NORPLANT[®]), e DMO. Com relação aos implantes subdérmicos de levonorgestrel (NORPLANT[®]) e sua possível associação com a DMO, há muito poucos trabalhos publicados. Até o início da década de 90, quando o uso de AMPD, enquanto método anticoncepcional, foi aprovado pelo FDA nos Estados Unidos (PATH, 1992; KLITSCH, 1993), haviam poucos trabalhos avaliando a relação entre o uso de AMPD e DMO. Entre meados até o fim da década de 90, essa possível associação foi sendo melhor estudada, mas ainda restam dúvidas. Como se observa no caso dos ACOs, há trabalhos que mostram uma associação positiva entre o uso de AMPD e DMO, assim como há estudos mostrando uma associação negativa entre ambos.

Como há evidências indicando a presença de receptores para progesterona no tecido ósseo sadio (FRASE & WEISBERG, 1981; FRENAY et al, 1991; GALLAGER, KABLE, GOLDGARD, 1991), seria razoável supor-se que o uso de AMPD, que é um éster da progesterona, também poderia ter uma

ação sobre o tecido ósseo, assim como se observa no caso do uso dos estrogênios. Um estudo realizado em ratas ooforectomizadas, para se avaliar a ação da noretisterona e da progesterona natural sobre o metabolismo ósseo, mostrou que ambos os hormônios não alteravam este metabolismo, enquanto que a associação entre estes fármacos e estrogênios produzia um ganho significativo de massa óssea (BAIN & EDWARDS, 1993). Entretanto, além desse estudo ter sido realizado em um modelo animal que poderia ter um metabolismo ósseo diferente dos humanos e metabolizar de maneira diferente os progestogênios usados no experimento, os animais foram submetidos à hormonioterapia por um curto período de tempo (60 dias).

Um dos primeiros estudos que avaliou a densidade mineral óssea em usuárias de AMPD foi realizado na Nova Zelândia, onde este método anticoncepcional é bastante utilizado (CUNDY et al., 1991). Este estudo concluiu que as usuárias de AMPD, por um período mínimo de cinco anos, apresentavam DMO mais elevada do que mulheres menopausadas que nunca fizeram uso deste MAC. No entanto, quando se comparou a massa óssea entre usuárias de AMPD e não usuárias deste MAC, que não se encontravam na menopausa, pôde-se constatar que a massa óssea das usuárias deste MAC foi mais baixa. Infelizmente, a faixa etária das mulheres avaliadas foi muito ampla e além disso o estudo deixou de analisar outros fatores que poderiam estar alterando a massa óssea, como por exemplo uso prévio de ACOs, tabagismo e doenças crônicas.

Um estudo realizado recentemente na UNICAMP, com o objetivo de se avaliar a associação entre DMO e uso de AMPD, mostrou resultados semelhantes aos apontados no estudo anteriormente mencionado, sugerindo que as usuárias de AMPD apresentam uma menor massa óssea quando comparadas a não usuárias (PAIVA, 1997).

Outro estudo, também realizado na UNICAMP, observou que o uso de AMPD por mulheres que já haviam atingido o seu pico de massa óssea, apresentavam uma menor DMO em relação a não usuárias deste método anticoncepcional. Estes achados foram observados apenas na porção ultradistal do antebraço (PERROTTI, 1995). Este estudo controlou outros fatores que poderiam estar alterando a massa óssea, além do uso de AMPD.

Outros autores também observaram resultados semelhantes avaliando-se uma faixa etária mais ampla. Um estudo mostrou que usuárias de AMPD com idade entre 18 a 39 anos, tinham uma DMO menor do que mulheres não usuárias deste método, na mesma faixa etária. Isto foi observado em ambos os locais onde se mediu a DMO (coluna lombar e fêmur); contudo, foi mais evidente na coluna lombar de mulheres com idade compreendida entre 18 e 21 anos (SCHOLES et al., 1999).

Há também alguns trabalhos que avaliaram a DMO em usuárias de AMPD, nos quais observou-se que o decréscimo de DMO em usuárias deste método anticoncepcional é revertido após a descontinuação de seu uso (KAUNITZ, 1999; HARKINS et al, 1999). Estes achados estariam mais de acordo com um estudo, tipo corte transversal, realizado por ORR-WALKER et al

(1998), o qual observou que a tendência de valores mais baixos de DMO em usuárias de AMPD é discreta e não é significativa.

Um dos poucos estudos publicados tentando-se avaliar a associação entre o uso de NORPLANT[®] como MAC e massa óssea, foi realizado na Tailândia (TANEEPANICHSKUL et al., 1997). Este estudo observou que a DMO de usuárias de NORPLANT[®] não era significativamente diferente da DMO de usuárias de AMPD. Contudo, fica difícil de se chegar a algum tipo de conclusão mais abrangente, já que a avaliação da DMO foi realizada em dois grupos de mulheres que usavam métodos anticoncepcionais que têm efeitos anti-estrogênicos comparáveis. Por outro lado, CROMER (1999) concluiu que o uso de NORPLANT[®] estava associado a um incremento da DMO em mulheres de todas faixas etárias avaliadas, usuárias deste MAC.

Quando se está analisando comportamento reprodutivo, tentando-se avaliar a relação entre uso de métodos anticoncepcionais e DMO, não podemos nos esquecer da amamentação. A associação entre lactação, hipoestrogenismo e inibição da ovulação, já está bem estabelecida e nos dá indícios para supor que a lactação deva ter um papel importante sobre o metabolismo ósseo. Durante a sucção do mamilo, em mulheres que estão amamentando, há uma elevação dos níveis séricos de prolactina e inibição da secreção pulsátil do hormônio luteinizante. Ambos os fatores associados inibem a função ovariana no pós-parto. Está descrito que mulheres oligo-amenorrêicas, com hiperprolactinemia, apresentam uma certa tendência a baixos valores de DMO (CANN, MARTIN, GENANT, 1984; DRINKWATER et al, 1984). Então

seria lógico supor-se que a amamentação estaria associada à níveis mais baixos de DMO. Os estudos realizados, tentando-se avaliar o impacto da amamentação sobre o metabolismo ósseo, também têm mostrado resultados discordantes entre si.

Em um estudo realizado para se explorar a relação entre comportamento reprodutivo e massa óssea (GOLDSMITH & JOHNSTON, 1975), foi observado que mulheres que haviam amamentado por pelo menos 15 dias em suas vidas, tinham uma menor massa óssea quando comparadas a mulheres que nunca haviam amamentado e que eram nulíparas. Este estudo também observou que o déficit de massa óssea era proporcional ao tempo de amamentação. Podemos questionar se os achados deste estudo eram decorrentes do fato de que elas nunca haviam amamentado, ou de que elas nunca haviam engravidado.

Tentando-se identificar antecedentes pessoais que poderiam estar associados à fraturas osteoporóticas na pós menopausa, um estudo, tipo caso controle, observou que as mulheres que haviam amamentado apresentavam uma menor chance de desenvolver osteoporose (KRAGGIER et al., 1982). Por outro lado, outro estudo semelhante não conseguiu observar nenhuma associação entre risco de se desenvolver fraturas osteoporóticas, na pós menopausa, e o antecedente de amamentação pregressa (ALDERMAN, et al., 1986).

Outro estudo prospectivo observou que mulheres que amamentaram apresentavam uma menor DMO, medida na coluna lombar, após seis meses de

amamentação (HAYSLIP, et al., 1989). Esta redução não era observada quando se avaliava mulheres que deram a luz na mesma época e que não haviam amamentado e/ou quando se realizava a medida de DMO na porção distal do antebraço.

Podemos concluir que os achados divergentes e as limitações da maioria dos estudos apresentados até o momento, que relacionaram o uso de MACs hormonais e massa óssea não podem ser generalizados e aplicados para nossa população. As principais limitações destes estudos podem ser apontadas como: escolha inadequada dos grupos de controle, amplas faixas etárias das mulheres avaliadas e falta de controle de variáveis que poderiam estar alterando a massa óssea. Além disso, as medidas de DMO realizadas em diferentes locais do esqueleto e por técnicas de medida diferentes, contribuem para esta aparente controvérsia.

Do que foi exposto, podemos observar que a relação entre o uso de métodos anticoncepcionais hormonais e massa óssea ainda não está bem clara e ainda restam algumas dúvidas. Portanto, para se tentar determinar se o uso de métodos anticoncepcionais hormonais estaria associado a alguma modificação significativa sobre o pico de massa óssea adquirido, propusemos a realização deste estudo, tipo corte transversal em mulheres com idade compreendida entre 30 e 34 anos, idade na qual estão consolidando seu pico de massa óssea.

Conhecer a ação dos métodos anticoncepcionais hormonais sobre o pico de massa óssea atingido é importante, pois poderemos saber se as

mulheres que usaram estes tipos de MACs terão maior ou menor risco de desenvolver osteoporose no futuro. Também poderemos orientar qual seria o método anticoncepcional mais adequado para mulheres que teriam maior risco de desenvolver osteoporose. Finalmente, no caso de se observar uma associação positiva entre o uso de MACs hormonais e DMO, o uso de métodos anticoncepcionais hormonais poderia contribuir para elevar o pico de massa óssea adquirido, diminuindo assim o risco de se desenvolver osteoporose na pós menopausa.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Determinar se o uso prolongado de anticoncepcionais orais combinados e de acetato de medroxiprogesterona de depósito tem alguma influência sobre a densidade mineral óssea em mulheres que estão consolidando seu pico de massa óssea, quando comparadas com não usuárias de métodos anticoncepcionais hormonais.

2.2. Objetivos Específicos

- 2.2.1. Determinar se as mulheres que estão adquirindo seu pico de massa óssea e que fizeram uso de anticoncepcionais combinados orais (ACOs) e de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) têm DMO diferente de mulheres que não usaram MACs hormonais.
- 2.2.2. Determinar se o tempo de uso de ACOs e de AMPD relaciona-se ao possível efeito que estes MACs possam ter sobre a DMO.

- 2.2.3. Determinar se os ACOs e o AMPD atuam de maneira diferente sobre a DMO das usuárias destes MACs.
- 2.2.4. Determinar se os períodos de amamentação exclusiva e/ou parcial e o número de filhos amamentados, influenciam de maneira significativa a DMO na população estudada.
- 2.2.5. Determinar se antecedentes ginecológicos, como idade da menarca e paridade, têm alguma influência sobre a DMO, na população estudada.
- 2.2.6. Determinar se hábitos de vida como tabagismo, ingestão de café e de bebidas alcoólicas têm alguma influência sobre a DMO das mulheres avaliadas.
- 2.2.7. Determinar de que maneira o peso, estatura e o índice de massa corpórea (IMC) relacionam-se com a DMO na população estudada.
- 2.2.8. Determinar se indicadores de nível social, como escolaridade e profissão, poderiam ter alguma influência sobre a DMO na população avaliada.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo avaliou 203 mulheres com idade compreendida entre 30 e 34 anos, as quais foram atendidas no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Cerca de 1/3 destas mulheres (N= 70) estavam usando anticoncepcionais combinados orais como método anticoncepcional e 63 delas estavam usando AMPD como método anticoncepcional. Em ambos os grupos as mulheres estavam usando estes MACs por 2 anos, no mínimo. O grupo de controle foi constituído por 69 mulheres que não haviam usado nenhum MAC hormonal por um período igual ou superior a seis meses, durante toda sua vida. A coleta de dados para o estudo foi realizada de março de 1994 a outubro de 1998.

3.1. Desenho do Estudo

O estudo realizado foi do tipo corte transversal.

3.2. Seleção e Critérios de Inclusão

Foram incluídas no estudo mulheres com idade igual ou superior a 30 anos ou inferior a 34 anos. Escolheu-se mulheres com esta faixa etária, pois é nesta idade que o pico de massa óssea é atingido e ainda não começou a declinar (CUMMINGS et al., 1985; BONJOUR et al., 1991). Estas mulheres deveriam estar usando ACO ou AMPD por um período mínimo de 2 anos, e não ter usado outro método anticoncepcional hormonal por mais do que 6 meses. Dessa forma constituiu-se dois grupos de usuárias de MACs hormonais: usuárias de AMPD e usuárias de ACOs.

O outro grupo (grupo de controle) foi constituído por mulheres, na mesma faixa etária, que nunca haviam usado qualquer método anticoncepcional hormonal por períodos iguais ou superiores a seis meses, durante toda sua vida. Optou-se pela inclusão de mulheres que haviam usado MACs por até 6 meses, pois sabe-se que o uso destes MACs por períodos de até 6 meses não produz efeitos significativos sobre a massa óssea (KANDERS et al., 1984; LINDSAY et al., 1986; METHA, 1993). Além disso, seria difícil de se encontrar mulheres nesta faixa etária que nunca tivessem feito uso destes tipos de MACs.

3.3. Critérios de Exclusão

Tentando-se formar grupos mais homogêneos e se evitar variáveis confundidoras, foram excluídas do estudo mulheres que haviam dado a luz há menos de 1 ano, mulheres que estavam amamentando ou que haviam deixado de amamentar há menos de 1 ano.

Também excluiu-se mulheres portadoras de doenças crônicas que poderiam afetar o metabolismo ósseo, como doenças hepáticas, doenças metabólicas (hipo ou hipertireoidismo; diabetes mellitus; hipo ou hiperparatireoidismo e síndrome de Cushing), insuficiência renal e doenças neoplásicas (SEEMAN, et al., 1982; ROSS, et al., 1991; GRANT et al., 1995; HERMUS, et al., 1995).

Outro critério de exclusão foi o antecedente de fraturas ósseas ou pessoas que ficaram acamadas por períodos superiores a seis meses, pois de acordo com a literatura, até mesmo curtos períodos de imobilização poderiam levar a diminuição da massa óssea (HOUDE, et al., 1995). Também excluiu-se mulheres que teriam usado certos tipos de medicamentos que poderiam afetar o metabolismo ósseo, como por exemplo, diuréticos tiazídicos, anticonvulsivantes, corticosteróides, vitamina D e cálcio (OSTEOPOROSIS, 1995).

Para se determinar a elegibilidade para o estudo, aplicou-se uma lista verificadora que continha todos os critérios de inclusão e de exclusão, nas mulheres que aceitaram participar do estudo voluntariamente (ANEXO 1).

3.4. Tamanho da Amostra

As informações, sobre as médias e desvios-padrão de densidade mineral óssea em mulheres normais e que nunca haviam usado MACs hormonais, usadas para se estimar o tamanho da amostra, foram obtidos a partir de um estudo clínico descritivo (RECKER et al., 1992).

Os valores da média da DMO, o desvio padrão e a diferença desejada usados para o cálculo do tamanho da amostra estão esquematizados a seguir.

Valor médio da DMO	Desvio-padrão	Diferença desejada	Nº de mulheres em cada grupo
0,743 g/cm ²	0,052 g/cm ²	0,02 g/cm ²	N = 63

A diferença desejada foi a diferença obtida entre a média de DMO em mulheres sadias não usuárias de MACs hormonais e a DMO em mulheres sadias usuárias destes MACs avaliadas no estudo anteriormente mencionado.

O tamanho da amostra foi calculado assumindo-se testes estatísticos bilaterais com valor de probabilidade (alfa) de 0,05, com poder de 0,90 (beta = 0,10).

3.5. Definição das variáveis

3.5.1. Variável dependente

Densidade mineral óssea definida como a relação entre o conteúdo mineral ósseo e a área do osso avaliada, medida na porção distal e ultradistal do antebraço não dominante. A densidade óssea foi determinada pela técnica de absorciometria óssea, que utiliza um feixe único de raios-X, cujo valor médio para mulheres pré-menopausadas é de 0,481g/cm², medido na porção distal do antebraço (GOLDSMITH & JOHNSTON, 1975). Infelizmente, até o momento, não se dispõem de valores médios normais para países em desenvolvimento.

3.5.2. Variáveis independentes

- Idade: número de anos completos no momento do estudo.
- Escolaridade: as mulheres avaliadas foram classificadas de acordo com o seguinte grau de instrução:
 - Analfabeta: nunca frequentou a escola.
 - Primária: até 4ª série do 1º grau.
 - Ginásial: até 8ª série do 1º grau.
 - Colegial: até 3ª série do 2º grau.
 - Universitária: ensino superior.

- Profissão: definida como a profissão exercida pela mulher, durante o maior tempo de sua vida.
- Idade da menarca: idade de início da menstruação, expresso em anos.
- Número de gestações: número de vezes que a mulher ficou grávida.
- Número de partos: número de gestações levadas a termo.
- Número de abortos: número de gestações terminadas antes de 20 semanas, provocadas ou espontâneas.
- Amamentação exclusiva: definida como tempo de amamentação sem nenhum tipo de complementação, expresso em número de meses. Seu antecedente foi registrado para cada parto.
- Amamentação parcial: definida como pelo menos um episódio de mamada ao dia, expresso em número de meses. Seu antecedente foi registrado para cada parto.
- Tabagismo: foi considerada tabagista a mulher que tinha o hábito de fumar por 1 ano, no mínimo, e que fumava pelo menos 1 cigarro por dia.
- Duração do hábito de fumar: expresso em número de meses que a mulher apresentou o hábito de fumar.

- Número de cigarros por dia: média do número de cigarros fumados por dia.
- Hábito de tomar café: definido como ingestão de pelo menos uma xícara por dia, por pelo menos 1 ano.
- Número de cafés por dia: expresso em número de xícaras (dose- padrão = 50ml) por dia.
- Duração do hábito de tomar café: expresso em número de anos que a mulher tem o hábito de tomar café.
- Ingestão de bebida alcoólica: definida como ingestão semanal de pelo menos uma dose de bebida alcoólica, no mínimo por 1 ano.
- Número de doses por semana: expresso em número de doses de bebidas alcoólicas ingeridas por semana. A dose-padrão variou conforme o tipo de bebida alcoólica ingerido:
 - destilada (aguardente, whisky, etc.): dose-padrão = 50ml
 - não destilada (cerveja, vinho, etc.): dose-padrão = 300ml
- Duração do hábito de tomar bebidas alcoólicas: expresso em número de anos que a mulher tinha o hábito de tomar bebidas alcoólicas.
- Peso: expresso em quilogramas exatos.
- Estatura: expressa em centímetros exatos.

Observação: os valores decimais de peso e estatura foram aproximados da seguinte forma: até 5 decimais, os valores foram aproximados para o valor inteiro imediatamente inferior e os valores decimais iguais ou acima de 5 foram aproximados para o valor inteiro imediatamente superior.

- Índice de massa corpórea (IMC): definido como peso dividido pelo valor da estatura ao quadrado.

3.6. Determinação da DMO

A densidade mineral óssea foi medida no antebraço não dominante, usando-se um aparelho de densitometria modelo DTX-100 (Osteometer, Dinamarca), que utiliza a técnica de absorciometria com emissão de feixe único de raios-X (SEXA: single X-ray absorptiometry). Recentes estudos prospectivos mostraram que a densidade mineral óssea medida no antebraço é fidedigna para prever o conteúdo mineral ósseo do organismo (JOHNSTON, SLEMENDA, MELTON, 1991). Para cada mulher foram realizadas duas medidas: uma na extremidade distal do antebraço não dominante e outra em sua porção ultradistal. Na porção distal do antebraço predomina o osso do tipo cortical, enquanto que em sua porção ultradistal predomina o osso do tipo trabecular. O osso do tipo trabecular, ou medular, representa 20% do total do esqueleto e está concentrado nas vértebras, pélvis, nos ossos chatos e nas extremidades dos ossos longos. Este tipo de osso, quando comparado com o osso do tipo cortical, tende a ser mais sensível às influências metabólicas,

como por exemplo, níveis circulantes de calcitonina, hormônio paratiroideano, vitamina D, e aos estrogênios (MAZESS, 1982).

Por esse motivo a medida de densidade óssea também foi realizada na extremidade ultradistal do antebraço. O aparelho de densitometria foi calibrado para determinar os locais exatos do antebraço em que deveria ser feita a medida. A medida de densidade mineral óssea na porção distal foi realizada no local em que o rádio situa-se a 8mm da ulna e a medida da densidade mineral óssea na porção ultradistal é realizada na porção do rádio imediatamente anterior a sua articulação com os ossos do carpo.

3.6.1. Descrição do aparelho para medida da DMO

Há uma série de técnicas, não invasivas, para se quantificar a massa óssea do organismo, que incluem a radiometria, medidas de absorção óssea, usando-se fontes de radionuclédeos ou fontes de raios-X, tomografia computadorizada e medidas de cálcio orgânico através da análise de ativação de nêutrons. A escolha da técnica depende de várias considerações: primeiro, local em que se deseja realizar a medida (diferentes locais dos ossos contêm diferentes proporções de osso trabecular/cortical); segundo, propósito da investigação (identificar risco de fratura, diagnóstico de doença metabólica, quantidade de massa óssea, evolução de doença osteoporótica, etc.); terceiro, tempo necessário para se realizar a medida; quarto, nível de precisão e acuracidade aceitáveis do método; quinto, segurança em termos de exposição à radiação e, finalmente, os custos do equipamento.

Vários estudos mostraram que a medida de densidade mineral óssea realizada no antebraço é um boa indicadora da situação em que se encontra o conteúdo mineral ósseo de todo o organismo (NILAS et al., 1986; NEED & NORDIN, 1990). A absorciometria, pela técnica de SEXA (single X-ray absorptiometry), utiliza um tubo de raios-X que fornece um pequeno feixe de radiação dirigido contra uma área específica do osso. Posteriormente, um detector de cintilação mede o grau de atenuação determinado pelo conteúdo mineral ósseo. Esta atenuação correlaciona-se com a densidade mineral óssea e pode ser transformada, logaritmicamente pelo computador, em um número representativo do conteúdo mineral do osso avaliado. Esta técnica é bastante precisa (1 a 2% de erro), bastante rápida (duração do exame de 5 a 7 minutos), com pequena exposição à radiação (em torno de 15mRem), reflete com acuracidade o conteúdo mineral ósseo do organismo e é mais barata quando comparada com outros métodos de medida de densidade óssea. Por este motivo, a técnica de SEXA foi escolhida para determinação da densidade óssea no estudo. Outro motivo fundamental para a escolha desta técnica é que a medida de densidade óssea foi realizada em um aparelho doado ao CEMICAMP (Centro de Pesquisas das Doenças Materno-Infantis de Campinas) pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

3.7. Questionários e fichas

Os dados para o estudo foram colhidos sob a forma de um questionário, junto ao qual registraram-se as medidas de estatura, peso e de

densidade óssea (ANEXO 1). A elegibilidade das mulheres para o estudo, como já se mencionou, foi avaliada por meio de um breve questionário. A aplicação do questionário e a determinação da massa óssea, assim como as medidas da mesma, foram realizadas pelo investigador e por uma enfermeira treinada para estes fins.

As mulheres que preencheram os critérios de inclusão e que desejaram participar, voluntariamente, do estudo assinaram um termo de consentimento (ANEXO 4), após terem recebido informações sobre o mesmo. Em seguida, responderam ao questionário, tiveram suas medidas antropométricas determinadas e, finalmente, submeteram-se à medida da densidade mineral óssea.

3.8. Processamento de dados

Após a coleta dos dados antropométricos, medida de densitometria e preenchimento dos questionários, todas as fichas foram cuidadosamente revisadas, procurando-se evitar erros. Os dados que eram relevantes ao estudo e que estavam incompletos foram desconsiderados para o estudo quando não se conseguiu recuperá-los. Após a revisão das fichas e recuperação dos dados incompletos, elas foram codificadas e armazenadas num banco de dados do programa EPI-Info. Posteriormente, realizou-se a análise estatística, utilizando-se este programa e o Statistical Package for Social Sciences (SPSS).

3.8.1. Análise estatística

Inicialmente, foi realizada a análise da média e desvio-padrão para as seguintes variáveis: idade, idade da menarca, peso, estatura, escolaridade, número de gestações, partos e abortos, em cada um dos grupos estudados.

De acordo com a presença ou ausência de fatores que poderiam estar atuando sobre a DMO, foi usado o teste t de Student para tentar determinar se estes fatores alteravam de maneira significativa a massa óssea em cada um dos grupos estudados. O teste t de Student também foi usado para tentar conhecer se as alterações sobre a massa óssea eram dose dependentes. Esta análise estatística também foi aplicada para saber se as diferenças de médias de densidade óssea entre os dois grupos estudados (usuárias e não usuárias de AMPD) eram estatisticamente significativas. Foram considerados significativos valores de p menores que 0,05.

Quando houve a necessidade de se formarem grupos, de acordo com a variável independente estudada, a homogeneidade de variância em cada grupo foi testada pelo teste de Bartlett . Nos casos em que os grupos não eram homogêneos, a análise estatística foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis.

Finalmente, realizou-se a análise por regressão linear múltipla para determinação do grau de participação das variáveis independentes sobre a DMO das mulheres avaliadas (ARMITAGE, 1971; SIEGEL, 1975).

3.9. Considerações éticas

As mulheres que preencheram os critérios de elegibilidade para o estudo receberam, previamente, informações básicas a seu respeito (ANEXO 3) e aquelas que concordaram em fazer parte do estudo assinaram um termo de consentimento (ANEXO 4).

Apenas mulheres voluntárias participaram do estudo. A identificação das pacientes foi mantida em sigilo. Os dados e as informações obtidos foram mantidos sob segurança, tendo acesso a eles apenas o pessoal envolvido na pesquisa.

Os riscos para as pacientes no 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.

Os benefícios para cada uma das mulheres que participou do estudo foram limitados, entretanto elas puderam ter conhecimento de sua densidade mineral óssea. Isto pôde ajudá-las a detectar alterações em sua densidade óssea que pudessem estar ocorrendo precocemente e, além disso, pôde identificar as mulheres que apresentavam um maior risco para desenvolver osteoporose no futuro, sendo então orientadas quanto a medidas profiláticas.

As mulheres que participaram do estudo receberam todo esclarecimento que desejaram com relação a sua realização. Além disso,

elas foram esclarecidas de que seriam informadas dos resultados do estudo em momento oportuno.

As mulheres participantes não receberam nenhum 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 do Ambulatório de Planejamento Familiar ou de qualquer outro Ambulatório do CAISM-UNICAMP.

O projeto de pesquisa deste estudo foi avaliado e aprovado pelas Comissões de Pesquisa e de Ética do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP, sendo que o estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinki (DECLARACION DE HELSINKI, 1986).

4. RESULTADOS

A idade média das 203 mulheres avaliadas foi de 31,4 ($\pm 1,1$) anos. Como era de se esperar, não observamos diferenças estatisticamente significativas quando comparamos a idade média entre os grupos avaliados ($p = 0,491$). De acordo com a tabela 1, podemos observar que a idade média no grupo de controle e nas usuárias de AMPD foi de 31,5 anos e nas usuárias de ACO foi de 31,3 anos. Também podemos observar que a distribuição porcentual das mulheres, por idade, não seguiu nenhum tipo de padrão específico. Em todos os três grupos do estudo, mais de 70% das mulheres pertenciam a raça branca. Não houve diferenças significativas ($p = 0,345$) quando comparamos a composição racial entre os grupos avaliados.

TABELA 1

**IDADE MÉDIA, DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL POR IDADE E POR RAÇA,
DE ACORDO COM O MAC USADO**

Variáveis	Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		Grupo de controle	
Idade média	31,3 anos		31,5 anos		31,5 anos	
	N	%	N	%	N	%
Idade (anos)						
30	22	31,4	19	30,1	14	20,3
31	18	25,7	11	17,5	19	27,5
32	15	21,4	11	17,5	23	33,3
33	15	21,4	22	34,9	13	18,8
Raça						
Branca	55	77,1	51	80,9	49	70,5
Não Branca	15	22,9	12	19,1	20	29,5

ACO: anticoncepcional combinado oral

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

De acordo com a escolaridade, pode-se observar que nos grupos avaliados mais da metade das mulheres havia cursado apenas o primário. De acordo com a ocupação, podemos ver que nos três grupos avaliados a maior parte das mulheres eram donas de casa (Tabela 2). As ocupações que foram agrupadas na categoria “outros” incluíam: operárias, bancárias, professoras, enfermeiras, lavradoras, vendedoras, auxiliares de escritório e costureiras.

TABELA 2**ESCOLARIDADE E OCUPAÇÃO SEGUNDO O MAC USADO**

Variáveis	Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		Grupo Controle	
	N	%	N	%	N	%
Escolaridade						
Analfabetas	11	15,7	13	20,7	13	19,4
Primeiro grau	39	55,7	36	57,2	35	50,7
Segundo grau	15	21,4	09	14,2	13	18,6
Superior	05	7,2	05	7,9	08	11,5
Ocupação						
Do lar	35	50,0	32	50,8	30	43,3
Doméstica	21	30,0	16	25,4	23	34,3
Outros	14	20,0	15	23,8	16	22,4

% porcentagem

ACO: anticoncepcional combinado oral

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

Quando se realizou a distribuição das mulheres, de acordo com a presença de hábitos de vida como tabagismo, ingestão de café e de bebidas alcoólicas, não se verificou diferenças significativas entre os três grupos avaliados (Tabela 3).

TABELA 3
HÁBITOS DE VIDA DE ACORDO COM O MAC USADO

Variável presente	Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		Grupo de Controle		p*
	N	%	N	%	N	%	
Tabagismo	25	35,7	25	39,1	28	40,6	NS
Hábito de tomar café	38	54,3	36	56,2	39	56,5	NS
Uso de bebida alcoólica	18	25,7	12	18,7	12	17,4	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

NS: não significativo

* teste Qui quadrado

Quando se avalia os antecedentes ginecológicos e obstétricos das mulheres estudadas, pode-se observar que houve um maior número de gestações e de partos, que foram estatisticamente significativos, no grupo de usuárias de AMPD. A análise dos tempos totais de amamentação, exclusiva e parcial, e do número de filhos amamentados não se mostrou estatisticamente significativo (Tabela 4).

TABELA 4

ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS DE ACORDO COM O MAC USADO

Variável	Usuárias de ACO		Usuárias De AMPD		Grupo de Controle		p*
	média	DP	média	DP	média	DP	
Idade da menarca (anos)	13,02	1,57	13,05	1,58	12,7	1,49	NS
Número de gestações	2,61	1,19	3,22	1,82	2,36	1,17	0,01
Número de partos	2,23	0,85	2,84	1,40	1,85	0,94	0,0003
Número de abortos	0,36	0,75	0,48	0,83	0,42	0,90	NS
Filhos amamentados	2,01	0,87	2,54	1,36	1,95	0,86	NS
Amamentação exclusiva (meses)	7,76	4,50	10,63	7,60	7,27	5,03	NS
Amamentação parcial (meses)	13,66	13,91	22,65	28,38	18,27	19,66	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

NS: não significativo

* teste t de Student

O peso médio das mulheres, nos três grupos estudados, situou-se em torno de 60 kilos. Curiosamente, o peso médio foi discretamente mais baixo no grupo das usuárias de AMPD. A estatura média também foi muito semelhante nos três grupos, não se observando diferenças estatisticamente significativas. Conseqüentemente, o índice de massa corpórea (IMC) médio foi praticamente igual e compatível com peso normal, nos três grupos do estudo (Tabela 5).

TABELA 5

VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS DE ACORDO COM O MAC USADO

Variável	Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		Grupo de Controle		p*
	média	DP	média	DP	Média	DP	
Peso (Kg)	62,61	9,31	59,39	9,43	60,01	11,18	NS
Estatura (m)	156,81	5,80	154,52	6,06	154,89	6,56	NS
IMC (Kg/m ²)	25,84	3,30	25,45	3,73	25,46	4,30	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral
 AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito
 NS: não significativo
 DP: desvio padrão
 * teste t de Student

A densidade mineral óssea (DMO) média, medida na porção distal do antebraço, foi semelhante nos três grupos estudados, sendo discretamente superior no grupo de controle. Entretanto, as diferenças não se mostraram

estatisticamente significativas. Quando a DMO foi medida na porção ultradistal do antebraço, também não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos estudados, sendo que a DMO foi superior nas usuárias de ACO (Tabela 6).

TABELA 6

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) DE ACORDO COM O MAC
USADO E O LOCAL DO ANTEBRAÇO AVALIADO**

DMO (g/cm ²)	Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		Grupo de Controle		p*
	média	DP	Média	DP	média	DP	
porção distal	0,469	0,042	0,465	0,053	0,473	0,048	NS
Porção ultradistal	0,393	0,042	0,384	0,057	0,392	0,051	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral
 AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito
 NS: não significativo
 DP: desvio padrão
 * teste t de Student

Quando se comparou a DMO, medida na porção distal do antebraço, entre usuárias de ACO e não usuárias de MACs hormonais, podemos observar que estes valores foram discretamente superiores no grupo de não usuárias de MACs hormonais. Entretanto, quando esta medida foi realizada na porção

ultradistal do antebraço, os valores foram muito próximos em ambos os grupos. Novamente, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas em nenhum dos locais do antebraço avaliado (Tabela 7).

TABELA 7
DMO DE ACORDO COM O MAC USADO E COM O LOCAL
DO ANTEBRAÇO AVALIADO

DMO(g/cm ²)	Usuárias de ACO		Grupo de controle		P*
	média	DP	média	DP	
porção distal	0,469	0,042	0,473	0,048	NS
porção ultradistal	0,393	0,042	0,392	0,051	NS

DMO: densidade mineral óssea
ACO: anticoncepcional combinado oral
NS: não significativo
* teste t de Student

Quando comparamos a DMO entre as usuárias de acetato de medroxiprogesterona de depósito e o grupo de controle, observamos que estes valores foram mais elevados em ambas as porções do antebraço avaliado no grupo de controle. Mas, também neste caso, as diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 8).

TABELA 8

**DMO DE ACORDO COM O MAC USADO E COM O LOCAL
DO ANTEBRAÇO AVALIADO**

DMO(g/cm²)	Usuárias de AMPD		Grupo de controle		P*
	Média	DP	média	DP	
porção distal	0,465	0,053	0,473	0,048	NS
porção ultradistal	0,384	0,057	0,392	0,051	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral

NS: não significativo

DP: desvio padrão

* teste t de Student

Comparando-se a DMO entre usuárias de ACO e de AMPD, podemos notar que esta variável foi discretamente superior nas usuárias de ACO, nas duas porções do antebraço avaliada. Essa diferença foi mais evidente na porção ultradistal do antebraço, mas ainda assim, não observamos diferenças estatisticamente significativas (Tabela 9).

TABELA 9**DMO DE ACORDO COM O MAC USADO E COM O LOCAL
DO ANTEBRAÇO AVALIADO**

DMO(g/cm²)	Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		P*
	Média	DP	Média	DP	
porção distal	0,469	0,042	0,465	0,053	NS
porção ultradistal	0,393	0,042	0,384	0,057	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

NS: não significativo

* test t de Student

Quando analisamos a DMO, de acordo com o tempo de uso de ACO, podemos observar que a DMO mostrou uma tendência a valores mais elevados quanto maior o tempo de uso de ACO. Esta tendência foi observada em ambas as porções do antebraço avaliadas. Entretanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 10).

TABELA 10

DMO DE ACORDO COM O TEMPO DE USO DE ACO E A PORÇÃO DO ANTEBRAÇO AVALIADA

Variáveis	Tempo de uso de ACO				p*
	Até 5 anos		Mais de 5 anos		
	(N= 36)		(N= 34)		
	média	DP	média	DP	
porção distal	0,463	0,047	0,476	0,034	NS
porção ultradistal	0,388	0,046	0,398	0,036	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral

NS: não significativo

*: teste t de Student

A análise da DMO, de acordo com o tempo de uso de AMPD, mostrou valores mais baixos quanto maior o tempo de uso deste método anticoncepcional, em ambas as porções do antebraço avaliadas. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas, nem mesmo na porção distal do antebraço, onde a DMO mostrou valores acentuadamente mais baixos (Tabela 11).

TABELA 11

**DMO DE ACORDO COM O TEMPO DE USO DE AMPD E A
PORÇÃO DO ANTEBRAÇO AVALIADA**

DMO (g/cm²)	Tempo de uso de AMPD				p*
	≤ 3 anos		> de 3 anos		
	(N= 34)		(N= 30)		
	Média	DP	Média	DP	
porção distal	0,473	0,060	0,454	0,043	NS
porção ultradistal	0,385	0,066	0,384	0,042	NS

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

NS: não significativo

* teste t de Student

Analisando-se hábitos de vida que, segundo a literatura, poderiam ter algum tipo de influência sobre o metabolismo ósseo, podemos observar que as mulheres tabagistas apresentaram maiores valores de DMO na porção ultradistal do antebraço quando comparadas com mulheres que não apresentavam este hábito. Isto ocorreu nos três grupos de mulheres estudados, sendo que as diferenças não se mostraram estatisticamente significativas. Ainda em relação ao tabagismo, podemos ver que o valor da DMO foi discretamente superior no grupo controle, sendo que nas usuárias de AMPD e de ACO foram praticamente iguais, não ocorrendo diferenças significativas. Quando se compara a DMO entre mulheres tabagistas e não tabagistas,

separadamente em cada um dos grupos avaliados, a análise estatística também não mostrou que as diferenças observadas fossem estatisticamente significativas (Tabela 12).

TABELA 12

DMO (g/cm²) NA PORÇÃO ULTRADISTAL DO ANTEBRAÇO, DE ACORDO COM O MAC USADO E COM A PRESENÇA DO HÁBITO DE FUMAR

		Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		Grupo de controle		p*
		N	Média	N	Média	N	Média	
Tabagismo	SIM	25	0,396	25	0,397	28	0,399	NS
	NÃO	45	0,391	39	0,377	41	0,386	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

NS: não significativo

* teste t de Student

Curiosamente, também podemos observar que as mulheres que apresentavam o hábito de tomar café mostraram valores médios de DMO superiores, quando comparadas com as que não tomavam café. Semelhantemente ao que ocorreu com mulheres tabagistas, esta tendência foi observada nos três grupos avaliados e não foi estatisticamente significativa. Comparando-se os valores de DMO entre os três grupos avaliados, podemos observar valores mais elevados em mulheres que tomavam café e que usavam ACO, ainda assim os valores não foram estatisticamente significativos . A

análise da DMO média, entre mulheres que tomavam café e as que não apresentavam este hábito, independentemente do uso de método anticoncepcional, também mostrou que as diferenças encontradas não eram estatisticamente significativas(Tabela 13).

TABELA 13

DMO (g/cm²) NA PORÇÃO ULTRADISTAL DO ANTEBRAÇO, DE ACORDO COM O MAC USADO E COM A PRESENÇA DE HÁBITO DE TOMAR CAFÉ

Variáveis		Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		Grupo de controle		p*
		N	Média	N	Média	N	Média	
Hábito de tomar	SIM	38	0,399	36	0,386	29	0,394	NS
Café	NÃO	32	0,386	28	0,382	31	0,388	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral
 AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito
 NS: não significativo
 * teste t de Student

Novamente, podemos observar que as mulheres que usavam bebidas alcoólicas habitualmente exibiram DMO superior em relação às não usuárias de bebidas alcoólicas, nos três grupos avaliados. Semelhantemente ao que ocorreu com tabagistas e mulheres que tinham o hábito de tomar café, as diferenças não foram significativas. Neste caso, as usuárias de AMPD que usavam bebidas alcoólicas tiveram a DMO superior em relação às usuárias de

ACO e ao grupo de controle. Novamente as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas (Tabela 14).

TABELA 14

DMO (g/cm²) NA PORÇÃO ULTRADISTAL DO ANTEBRAÇO, DE ACORDO COM O MAC USADO E COM A PRESENÇA DE HÁBITO DE INGESTÃO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS

		Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		Grupo de controle		p*
		N	Média	N	Média	N	Média	
Uso de bebidas	SIM	18	0,396	22	0,410	12	0,404	NS
Alcoólicas	NÃO	52	0,392	42	0,379	57	0,389	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

NS: não significativo

*: teste t de Student

De acordo com o número de filhos amamentados, observou-se uma certa tendência de valores médios de DMO mais elevados quando o número de filhos amamentados foi superior a 2, tanto em usuárias de AMPD, quanto no grupo de controle, sendo que em ambos os casos as diferenças não mostraram significância estatística, nem mesmo no grupo de controle, onde as diferenças foram mais marcantes. Quando se compara a DMO entre os três grupos

estudados, de acordo com o número de filhos amamentados, também não observamos diferenças significativas (Tabela 15) .

Comparando-se a DMO medida na porção distal do antebraço de mulheres que amamentaram exclusivamente por um período total menor que 6 meses, podemos observar uma certa tendência de valores mais elevado nos grupos de usuárias de ACO e de AMPD, quando comparadas com mulheres que amamentaram exclusivamente por um período total maior que seis meses. Diferenças estas que não foram estatisticamente significativas. No caso do grupo de controle ocorreu o contrário: mulheres que amamentaram exclusivamente por um período total superior a seis meses mostraram DMO mais elevada, ainda assim as diferenças não foram estatisticamente significativas. Por outro lado, comparando-se a DMO entre os três grupos avaliados, em mulheres que amamentaram exclusivamente por um período total superior a seis meses, podemos observar que a DMO foi significativamente superior no grupo de controle (Tabela 15).

Quando o tempo total de amamentação parcial foi menor ou igual a seis meses, podemos observar valores de DMO superiores em ambos os grupos de usuárias de métodos anticoncepcionais hormonais, o que não se observou no grupo de controle. Em nenhum dos casos as diferenças foram estatisticamente significativas. A análise da DMO entre os três grupos estudados, de acordo com o tempo total de amamentação parcial, não mostrou nenhum padrão bem definido e ainda assim as diferenças encontradas não foram significativas (Tabela 15).

TABELA 15

**DMO (g/cm²) MEDIDA NA PORÇÃO ULTRADISTAL DO ANTEBRAÇO,
DE ACORDO COM O MAC USADO, NÚMERO DE FILHOS AMAMENTADOS,
TEMPO TOTAL DE AMAMENTAÇÃO EXCLUSIVA E TEMPO TOTAL
DE AMAMENTAÇÃO PARCIAL**

Variáveis		Usuárias de ACO		Usuárias de AMPD		Grupo de controle		p
		N	Média	N	média	N	Média	
Filhos	≤ 2	57	0,393	39	0,377	59	0,385	NS
Amamentados	> 2	13	0,392	25	0,396	10	0,429	NS
Tempo de amamentação	≤ 6	38	0,394	33	0,389	46	0,381	NS
Exclusiva (meses)	> 6	32	0,392	31	0,380	23	0,412	NS
Tempo de amamentação	≤ 12	48	0,395	38	0,385	48	0,386	NS
parcial (meses)	> 12	22	0,388	26	0,384	21	0,389	NS

ACO: anticoncepcional combinado oral

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

NS: não significativo

* teste t de Student

A análise de regressão linear múltipla, que avaliou a possível relação entre as variáveis independentes sobre a DMO na porção distal do antebraço, mostrou que o número de gestações superior a 1 e peso mais elevados estiveram associados a valores mais elevados de DMO (Tabela 16).

TABELA 16
REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA DAS VARIÁVEIS
ASSOCIADAS À DMO NA PORÇÃO DISTAL DO ANTEBRAÇO (N = 203)

Variável	Coeficiente	E.P. Coeficiente	P
Número de gestações (>1)	0,0214	0,0079	0,078
Peso (Kg)	0,0008	0,0003	0,0085
Constante	0,4013	0,0205	<0,0001

EP: erro padrão

A análise de regressão linear múltipla mostrou que o peso, número de partos superiores a 2 e profissões diferentes das de doméstica e do lar, como por exemplo professoras, escriturárias, auxiliares de escritório; associaram-se de maneira positiva com a DMO medida na porção ultradistal do antebraço (Tabela 17). Da mesma forma que na análise da porção distal do antebraço, não se observou nenhuma variável que se associasse de forma negativa com a DMO medida na porção ultradistal do antebraço.

TABELA 17

**REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS À DMO
NA PORÇÃO ULTRADISTALDISTAL DO ANTEBRAÇO (N=203)**

Variável	Coeficiente	E.P. Coeficiente	P
Peso (Kg)	0,0011	0,0003	0,0013
Ocupação (outras que não do lar ou doméstica)	0,0166	0,0068	0,0148
Número de partos (> 2)	0,0153	0,0073	0,0379
Constante	0,3115	0,0206	<0,0001

EP: erro padrão

5. DISCUSSÃO

A prevenção da osteoporose e a associação entre hormônios esteroidais e massa óssea têm incentivado a investigação de fatores que poderiam atuar sobre o estabelecimento do pico de massa óssea e portanto, determinar o futuro risco de perda de tecido ósseo.

Nossos resultados sugerem que o uso de anticoncepcionais combinados orais e acetato de medroxiprogesterona de depósito, não interferem de maneira significativa sobre a consolidação do pico de massa óssea, em mulheres com idade compreendida entre 30 e 34 anos. Esta constatação pode ser comprovada pela observação de que a densidade mineral óssea, em mulheres que usaram estes métodos anticoncepcionais por pelo menos 2 anos, foi muito semelhante à de mulheres que não haviam usado métodos anticoncepcionais hormonais. Isto pode ser observado tanto na porção distal do antebraço, assim como em sua porção ultradistal, onde há predomínio de osso do tipo trabecular, o qual é mais sensível às alterações metabólicas quando comparadas ao osso do tipo cortical.

Há um certo consenso de que a terapia de reposição hormonal com estrogênios, durante a menopausa, evita a progressão da perda de DMO e, em alguns casos, chega até a revertê-la (LINDSAY, 1987; MUNK-JENSEN et al.,

1988; DUURSMA et al., 1991; LINDSAY, 1993; EIKEN, KOLTHOFF, PORS-NIELSEN, 1996). Dessa forma seria plausível supor que o uso de ACOs, em cuja constituição apresentam estrogênios, relacionaria-se a valores mais elevados de DMO. Até o presente momento, a avaliação do efeito do uso de ACOs não havia sido realizada em mulheres que estavam restritas à faixa etária na qual está se consolidando o pico de massa óssea, ou seja, idade entre 30 e 34 anos. Ou então os estudos não controlavam outros fatores que poderiam alterar a massa óssea, como por exemplo, algumas patologias e uso de medicamentos.

Trabalhos mostrando que usuárias de ACO apresentavam uma maior DMO em relação a não usuárias já foram publicados. Uma revisão acerca da ação dos ACOs sobre a massa óssea concluiu que o uso de ACOs associa-se a valores mais elevados de DMO em mulheres de qualquer faixa etária (CROMER, 1999). Outra extensa e cuidadosa revisão deste assunto, observou que vários autores chegaram à mesma conclusão (METHA, 1993). Entretanto, fica difícil se estabelecer uma correlação destes trabalhos aos achados de nosso estudo, que restringiu a faixa etária das mulheres avaliadas.

Outro estudo que avaliou a DMO em mulheres pré-menopausadas também observou que as mulheres que haviam usado ACO previamente tinham DMO mais elevada quando comparadas àquelas que não haviam usado este tipo de MAC (TUPPURAINEN et al., 1994). Mais uma vez, fica difícil correlacionar estes achados com os resultados de nosso estudo, pois poderíamos supor que os efeitos do uso prévio de ACO poderia estar associado

a outros fatores que poderiam contribuir para a aquisição de massa óssea ao longo dos anos. Além disso, este estudo não controlou doenças ou suplementação de cálcio que poderiam estar atuando sobre a DMO das mulheres avaliadas.

Nossos resultados estariam de acordo com um trabalho que constatou que mulheres que usaram ACOs não apresentavam diferenças significativas de DMO quando comparadas às mulheres que não usaram estes métodos, desde que elas fossem pareadas por idade, atividade física, amamentação e ingestão de cálcio (FORTNEY et al., 1994). Outro estudo concluiu que usuárias de ACOs hígdas não tinham sua DMO modificada (VOLPE, et al., 1997). Este trabalho notou que mulheres que usaram ACOs, e que apresentavam ciclos ovulatórios previamente ao estudo, não tinham alterações significativas na DMO. Por outro lado, mulheres que apresentavam disfunções ovulatórias, ou que estavam em uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), e que usaram ACOs, mostraram um incremento da DMO.

Outro estudo semelhante também notou que mulheres com idade entre 14 e 28 anos que usaram ACOs, que apresentavam amenorréia hipotalâmica, tinham uma elevação da DMO, quando comparadas às mulheres normais que não usaram este tipo de MAC (HERGENROEDER et al., 1997). Estas evidências poderiam nos levar a supor que o uso de ACOs por mulheres saudáveis não alteraria a DMO. Portanto, como as mulheres avaliadas em nosso estudo não apresentavam nenhum tipo de patologia atual ou pregressa, ou

usavam medicamentos que pudessem alterar a DMO, poderíamos especular que o uso de ACOs pelas mulheres avaliadas não produziria alterações na DMO, quando comparadas com não usuárias destes MACs.

De maneira contrária ao que se poderia esperar, nem mesmo o uso prolongado (acima de 5 anos) de ACOs pelas mulheres avaliadas em nosso estudo associou-se a valores mais elevados de DMO. Isto estaria de acordo com um estudo prospectivo que avaliou a associação entre 2 tipos diferentes de ACO e DMO, com acompanhamento por um período de 2 anos (CASTELO-BRANCO et al., 1998). Estes autores não acharam nenhum tipo de associação entre o uso de ACO e DMO, seja após 1 ano de uso ou após 2 anos de uso. Ambos os resultados poderiam ser explicados pelo fato de que a quantidade de estrogênios presente nos ACOs seria muito parecida com aquela produzida pelos ovários em seu funcionamento normal, quando estes não estão sendo suprimidos pelos ACOs. Outra possível explicação para esta constatação seria que o ganho de massa óssea, induzido pelo uso de ACOs, seria observado apenas mais tardiamente, quando a mulher se encontra na perimenopausa. Isto foi observado por um estudo que avaliou a DMO em mulheres climatéricas, levando-se em conta o antecedente de uso de ACOs (TUPPURAINEN et al., 1994).

Devido ao estado hipoestrogênico que ocorre em usuárias de AMPD, secundariamente à supressão da função ovulatória (FRAISER & WEISBERG, 1981), poderíamos supor que o uso deste MAC injetável estaria associado a menores valores de DMO, assim como observado por alguns autores (CUNDY

et al., 1991; VIRUTAMASEN et al., 1994; CUNDY et al., 1998; CROMER, 1999).

Nossos resultados mostraram que, apesar de que a DMO foi mais baixa em usuárias de AMPD, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Esta constatação estaria de acordo com o observado por um estudo, que também não notou diferenças de DMO entre usuárias de AMPD e não usuárias deste anticoncepcional, realizado em mulheres com idade compreendida entre 17 e 52 anos (GEBOLADE et al., 1998). Ainda assim permanece a questão se poderíamos estabelecer um paralelo entre estes resultados e os encontrados em nosso estudo, devido a ampla faixa etária avaliada no estudo mencionado anteriormente.

Poderíamos especular que, talvez, as manifestações de declínio da DMO associadas ao uso de AMPD, apareceriam apenas em idades mais avançadas e apenas em mulheres que já apresentassem fatores de risco para desenvolver osteoporose. Outra explicação razoável para estes achados seria a constatação de que o hipoestrogenismo produzido pelo uso de AMPD não seria absoluto. Isto pode ser confirmado pela observação de que, 60 a 70 dias após uma injeção de 150 mg de AMPD, há uma elevação gradual dos níveis circulantes de estradiol, comprovado pelas biópsias do endométrio neste período que exibem padrão proliferativo com sinais de forte ação progestacional (FRASER & WEISBERG, 1981).

Uma outra forma para se tentar explicar a observação de que não ocorre declínio significativo de DMO em usuárias de AMPD, seria que este

anticoncepcional injetável poderia ter uma ação sobre os receptores de progesterona presentes no tecido ósseo (PRIOR et al., 1994). Consequentemente, o AMPD produziria um certo estímulo para formação, ou manutenção, de tecido ósseo. Entretanto, este efeito não seria tão acentuado como no caso dos estrogênios. Neste ponto seria importante lembrar que o AMPD já foi usado para prevenção de osteoporose em mulheres menopausadas (LOBO et al., 1984), assim como para o tratamento de osteoporose induzida pela corticoterapia (GRECU, WEINSHELBAUM, SIMMONS, 1990; GRECU, et al., 1991).

Considerando-se que as usuárias de AMPD têm um ganho de peso de cerca de 2 Kg a cada ano de uso (WHO, 1986), e que há uma associação positiva entre maior peso e massa óssea (LIEL et al., 1988; HEISS et al., 1995); poderíamos presumir que os efeitos deletérios do uso de AMPD sobre a massa óssea seriam compensados, ou minimizados, pelo ganho de peso que ocorre durante o uso deste método anticoncepcional.

Da mesma forma que os resultados encontrados por SCHOLLES et al (1999), também poderíamos pensar que as alterações de DMO que poderiam ser observadas em usuárias deste MAC seriam proporcionais ao seu tempo de uso. Ou então, as alterações de DMO associadas ao uso de AMPD somente apareceriam quando o tempo de uso deste anticoncepcional fosse mais prolongado. Não obstante, não conseguimos notar nenhum tipo de associação entre o tempo de uso de AMPD e DMO, nem mesmo nas mulheres que usaram este método anticoncepcional por mais de três anos.

Por outro lado, poderíamos supor que o hipoestrogenismo secundário ao uso de AMPD poderia determinar uma perda de massa óssea mais acentuada apenas no início do uso deste MAC, assim como se observa na pós-menopausa (MAZESS, 1982). Como as mulheres que foram incluídas no estudo deveriam estar usando o AMPD por pelo menos dois anos, poderíamos aventar a hipótese de que a perda de massa óssea que poderia aparecer em usuárias de AMPD já poderia ter sido recuperada e portanto, não foi notada em nosso estudo.

Podemos observar que a DMO não foi significativamente modificada por fatores que foram descritos na literatura como modificadores da mesma, como tabagismo, hábito de tomar café e bebidas alcoólicas (RIGSS & MELTON, 1986; LIEL et al, 1988; METHA, 1993), e que foram controlados em nosso estudo. Provavelmente, isto ocorreu pois os grupos de mulheres que apresentavam estes hábitos eram proporcionalmente menores que os outros grupos, exceto em mulheres que apresentavam o hábito de tomar café. Também poderíamos não ter observado tais modificações, pois o tamanho da amostra não foi calculado para se determinar o efeito dessas variáveis sobre a DMO. Outra explicação cabível seria a de que as alterações que estão ocorrendo nesta fase da vida da mulher são mais lentas e discretas e que serão constatadas mais tardiamente.

Gostaríamos de destacar um resultado inesperado observado na análise de regressão linear múltipla, que foi uma associação significativa e positiva entre o número de partos maior que 1 e a DMO avaliada na porção

distal do antebraço, ou seja, quanto maior o número de partos maior a DMO nesta porção do antebraço. Isto foi observado independentemente do tipo de método anticoncepcional usado. Possivelmente isto poderia ter ocorrido, pois de acordo com alguns estudos (KALKWARF & SPECKER, 1995; LASKEY & PRENTICE, 1997), a diminuição da DMO que ocorre após a gestação seria reversível e talvez, os mecanismos hormonais para compensar a perda de densidade óssea que ocorreu durante a gestação poderiam ser responsáveis por um acréscimo na DMO, que foi observada em nosso estudo. Outro estudo também observou que mulheres que haviam amamentado tinham DMO, medida na coluna lombar, mais elevada quando comparada com mulheres que não haviam amamentado. Entretanto, este aumento não era observado quando a medida de DMO era realizada na porção distal do antebraço (HAYSLIP et al., 1989).

Também pudemos observar que a análise de regressão linear múltipla mostrou uma associação positiva entre o número de gravidezes superior a 2 e a DMO. Outro resultado inesperado que se observou em nosso estudo foi o de que as mulheres do grupo de controle, que amamentaram exclusivamente por um tempo total superior a seis meses, mostraram uma DMO significativamente superior, em relação às mulheres que amamentaram exclusivamente por um período de tempo inferior a 6 meses. De acordo com os estudos publicados, a amamentação configura um estado hipoestrogênico e portanto, mulheres que amamentaram por maior tempo teriam uma menor DMO (DRINKWATER & CHESNUT, 1991; CAIRD et al., 1994).

Talvez os resultados observados em nosso estudo poderiam ter ocorrido pois as alterações determinadas pela amamentação seriam transitórias e reversíveis, de forma que a mulher recuperaria sua massa óssea após o término da amamentação (SOWERS et al., 1993; KALKWARF & SPECKER, 1995; LASKEY & PRENTICE, 1997). Então, como as mulheres que estavam amamentando, ou que haviam deixado de amamentar há menos de um ano foram excluídas do estudo, elas provavelmente já tinham recuperado sua massa óssea. Por isso que talvez não tenhamos encontrado essas alterações mencionadas nesses trabalhos. Por outro lado, poderíamos pensar que durante a gravidez, os mecanismos hormonais atuam protegendo os ossos, absorvendo uma maior quantidade de cálcio. Dessa maneira, a alta paridade estaria associada a valores de DMO mais elevados, assim como o observado por NGUYEN, et al, (1995).

O fato de que as mulheres que apresentaram maior paridade teriam uma maior DMO, em relação àquelas que tinham baixa paridade, poderia explicar a falta de associação entre uso de AMPD e valores mais baixos de DMO no nosso estudo. Isto porque as usuárias de AMPD tinham uma maior paridade, que foi estatisticamente significativa, em relação aos outros dois grupos. Dessa forma, o número de partos e de gravidezes mais elevados e o conseqüente nível de DMO mais elevado, estaria compensando os menores valores de DMO que poderiam estar sendo causados pelo uso de AMPD.

O número de filhos amamentados e o tempo total de amamentação parcial também não se associaram com modificações significativas de DMO em

nenhum dos grupos avaliados. Esta constatação poderia ser mais um indício para reforçar a suposição de que as alterações determinadas pela amamentação sobre a DMO seriam transitórias e reversíveis, principalmente quando os períodos de amamentação fossem mais curtos (KALKWARF & SPECKER, 1995)

Como era de se esperar, o fato de se ter maior peso foi uma das variáveis que se associou de maneira significativa com maiores valores de DMO, em ambas as porções do antebraço avaliadas, como mostrou a análise de regressão linear múltipla. Isto foi observado independentemente do tipo de MAC usado. Também já se sabe que as mulheres com maior peso apresentam uma maior absorção de cálcio e uma remodelação óssea menos sensível ao hormônio da paratireóide, portanto, conservando mais massa óssea (LIEL et al., 1988; HEISS et al, 1995). Além disso, as mulheres com maior peso teriam uma maior solicitação do aparelho esquelético e portanto, teriam um maior “turn-over” ósseo e conseqüentemente uma maior massa óssea (CUMMINGS et al., 1985; STEVENSON et al, 1989; SOWERS & GALUSKA, 1993).

Outro valor que se associou de maneira significativa com a DMO foi a profissão das mulheres avaliadas. Mulheres do lar e empregadas domésticas apresentavam menor DMO em relação às mulheres que tinham profissões como professoras, auxiliares de escritório e enfermeiras. Poderíamos supor que apesar destas mulheres terem, teoricamente, uma maior atividade física, talvez o outro grupo poderia ter uma dieta mais variada, nutritiva e com maiores quantidades de cálcio e proteínas e por isso, uma maior DMO.

Apesar de que a técnica usada em nosso estudo, para determinação da massa óssea, apresenta uma boa precisão (1 a 3% de erro) e que a porção ultradistal do antebraço seja um local bastante sensível às influências metabólicas (MAZESS, 1982; HASSAGER & CHRISTIANSEN, 1993), poderíamos questionar nossos resultados pela falta de realização concomitante de outros indicadores do metabolismo ósseo. Como por exemplo, depuração plasmática de hidroxiprolina, ou até mesmo pela avaliação comparativa da DMO em outros locais do organismo, como por exemplo a coluna lombar e a porção proximal do fêmur. Contudo, consideramos que talvez isto não nos permitiria encontrar resultados diferentes dos encontrados por nós em relação a DMO, pois esta técnica é bastante específica, apesar de ser pouco menos sensível que as demais técnicas para determinação da DMO. Provavelmente a determinação destes marcadores poderia ser útil para se detectar pequenas nuances que estariam ocorrendo na DMO e que fossem causadas por outras variáveis, como por exemplo, o hábito de tomar café ou de fumar.

Os achados do nosso estudo fazem parte de mais um, dentre todos que já foram publicados acerca deste assunto. Permanece ainda a dúvida do papel dos MACs hormonais sobre a DMO, em mulheres não menopausadas. O desenho de nosso estudo (corte transversal), sem dúvida, constitui uma limitação para generalizar os nossos achados. Também é importante lembrar que o papel dos hormônios contidos nos MACs sobre a DMO, pode ser diferente de acordo com a faixa etária da mulher avaliada. Então, será que a

atuação dos ACOs e do AMPD, sobre a DMO, em mulheres com idade menor que 30 anos não seria mais evidente?

Um dos maiores problemas para se avaliar a ação dos MACs hormonais sobre a DMO são os múltiplos fatores que também podem estar atuando simultaneamente. A DMO é resultante de um processo dinâmico no qual o tecido ósseo está constantemente sendo formado e reabsorvido. Os mecanismos hormonais que regulam a homeostasia óssea são complexos e envolvem outros tipos de hormônios como os hormônios produzidos pelas glândulas tireóide e paratireóide. A cada ano que passa esses fatores vão sendo melhor estudado e compreendidos.

Uma aplicação prática baseada nos resultados do nosso estudo seria a de que, o uso de ACO e AMPD, em mulheres que ainda não consolidaram seu pico de massa óssea, com idade compreendida entre 30 e 34 anos, poderia ser feito sem a preocupação de que estes métodos pudessem associar-se a efeitos deletérios sobre a DMO. Outra consideração a ser feita seria a lembrança de que o principal papel do médico na escolha de um MAC é o de orientar a usuária no sentido de informá-la sobre os possíveis efeitos colaterais e a sua adequação em relação ao método por ela escolhido. Dessa forma, baseando-se nos resultados de nosso estudo, poderíamos informar às usuárias destes dois métodos anticoncepcionais que eles parecem não afetar a DMO, quando a mulher se encontra na faixa etária compreendida entre 30 e 34 anos.

Poderíamos finalizar dizendo que nossos resultados fazem parte de uma pequena etapa do conhecimento da associação entre o uso de métodos

anticoncepcionais hormonais e massa óssea. Ele não nos dá evidências de que a ação dos ACOs e do AMPD sobre a massa óssea persiste após o término de seu uso. Além disso nosso estudo restringiu-se a avaliação de uma pequena faixa etária, isto não nos permite concluir que o uso destes dois métodos anticoncepcionais não afetaria a DMO em mulheres mais jovens, ou então em mulheres mais velhas. Este fato abre precedentes para a realização de novos estudos em mulheres com faixas etárias mais jovens e mais velhas do que as por nós estudadas.

6. CONCLUSÕES

- 6.1.** Mulheres usuárias de anticoncepcional combinado oral e acetato de medroxiprogesterona de depósito, que estão atingindo seu pico de massa óssea, apresentaram densidade mineral óssea semelhante ao de não usuárias destes métodos anticoncepcionais, na mesma faixa etária.
- 6.2.** Não se observou diferenças significativas de densidade mineral óssea proporcionais aos tempos de uso de ACO e de AMPD.
- 6.3.** A DMO em usuárias de ACO não foi significativamente diferente em relação à DMO no grupo controle e nem em relação à DMO em usuárias de AMPD, quando avaliadas separadamente. Além disso, também não se observou diferenças significativas de DMO em usuárias de AMPD quando comparadas ao grupo de não usuárias de métodos anticoncepcionais hormonais.
- 6.4.** Pudemos observar que nem o número de filhos amamentados e nem o tempo total de amamentação parcial influenciou, de forma significativa, a DMO nos três grupos avaliados. Entretanto, o tempo total de amamentação exclusiva superior a seis meses, associou-se com valores significativamente mais elevados de DMO (medida na porção ultradistal do

antebraço) no grupo controle. Nos grupos de usuárias de métodos anticoncepcionais hormonais o tempo total de amamentação exclusiva não modificou de, maneira significativa, a DMO.

- 6.5.** A idade da menarca, o número de gestações, o número de filhos e o número de abortamentos não estiveram associados à modificações significativas de DMO nos três grupos avaliados.
- 6.6.** Tabagismo, uso de bebidas alcoólicas e ingestão de café não estiveram associados, de maneira significativa, com modificações da DMO nos três grupos avaliados, em ambas porções do antebraço avaliadas.
- 6.7.** O IMC não esteve associado com diferenças significativas de DMO em nenhum dos três grupos avaliados. Por outro lado, valores mais elevados de peso associaram-se de forma significativa com maiores valores de DMO em ambas as porções do antebraço, independentemente do MAC usado.
- 6.8.** A escolaridade não teve influência sobre os valores de DMO, tanto em usuárias de MACs hormonais, como em não usuárias destes métodos. Por outro lado, profissões como enfermeiras, professoras, auxiliares de escritório, mostraram DMO significativamente superior à de donas de casa e empregadas domésticas, em ambas as porções do antebraço avaliadas.

7. SUMMARY

The bone mass density is influenced by many different factors. It is well known that the estrogen replacement therapy increases the bone mass at the menopausal years, but the real role of the steroid hormone contraceptive still remains controversial. The purpose of this study was to compare the bone mineral density on combined oral contraceptive (COC) and depot medroxyprogesterone (DMPA) users with nonusers, aged 30 to 34 years. The study was performed at the Family Planning Clinic of the State University of Campinas and evaluated 202 women. Seventy women were COC users, 63 were DMPA users and 69 had never used hormonal contraceptives, or had used it less than 6 months of their lifetime. The study was cross sectional and measured bone mass density (BMD) at the distal and ultradistal radius of the forearm by the single X-ray absorptiometry. The Student t test showed that there were no difference of the DMO between COC and DMPA users when compared of nonusers of hormonal contraceptives methods, independently of the period of use and of the section studied. As well, we did not find BMD differences between COC and DMPA users. The time of breastfeeding and the number of children breastfed were not correlated with BMD differences at any of the three groups studied. Smoking, drinking coffee and alcohol consumption were not

correlated with BMD differences at any site studied too. The multiple linear regression analysis showed that the variables associated to BMD were weight, number of pregnancies, birth delivery and women occupation. These findings suggest that the COC and DMPA use does not affect the BMD at women that is acquiring their peak bone mass.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBRIGHT, F.; SMITH, P.H.; RICHARDSON, A.M. - Post menopausal osteoporosis. **Trans. Assoc. Am. Physicians**, **55**:298-305, 1940.
- ALDERMAN, B.W.; WEISS, N.S.; DALING, J.R.; URE, C.L.; BALLARD, J.H. – Reproductive history and postmenopausal risk of hip and forearm fracture. **Am. J. Epidemiol.**, **124**: 262-7, 1986.
- ARMITAGE, P. - **Statistical methods in medical Research**. Third edition. A Halsted Press Book, Ed. John Wiley and Sons, N.Y., 1971.
- BAIN, S.D. & EDWARDS, M.W. - Do gestagens play a role in the skeletal response to estrogen ? In: CHRISTIANSEN, C. & RUIS, B.: **Proceedings of the Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference**. Hong Kong, 1993. p. 392-5.
- BONJOUR, J.P.; THEINTZ, G.; BUCHS, B.; SLOSMAN, D.; RIZZOLI, R. - Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **73**:555-63, 1991.
- BUCKWALTER, J.A.; GLIMCHER, M. J.; COOPER, R.R.; RECKER, R. – Bone biology, formation, modeling, remodeling and regulation of all function. **J. Bone Joint. Surg.**, **77**:1276-89, 1995.
- CAIRD, L.E.; REID-THOMAS, D.; HANNAN, W.J.; GOW, S.; GALSIER, A.F. – Oral progestogen contraception may protect against loss of bone mass in breast-feeding women. **Clin. Endocrin.**, **41**: 739-745, 1994.

- CANN, C.E.; MARTIN, M.C.; GENANT, H.K. - Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. **JAMA**, **251**:626-9, 1984.
- 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.
- CASTELO-BRANCO, C.; MARTINEZ de OSABA, M.J.; PONS, F.; VANRELL, J.A. – Effects on bone mass of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and cyproterone acetate or desogestrel: results of a 2 year follow-up. **Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care**, **3**: 79-84, 1998.
- COMPSTON, J.E. – Osteoporosis. **Clin. Endocrinol. Oxf.****33**: 653-82, 1990.
- CONSENSUS CONFERENCE - Osteoporosis. **JAMA**, **252**:799-802, 1984.
- CROMER, B.A. – Effects of hormonal contraceptives on bone mineral density. **Drug Saf.**, **20**: 213-222, 1999.
- CUMMINGS, S.R.; KELSEY, J.L.; NEVITT, M.C.; O'DOWD, K.J. - Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. **Epidemiol. Rev.**, **7**:178-208, 1985.
- CUMMINGS, S. R. & BLACK, D. - Should perimenopausal women be screened for osteoporosis? **Ann. Intern. Med.**, **104**:817-23, 1986.
- CUNDY, T.; EVANS, M.; ROBERTS, H.; WATTIE, D.; AMES, R.; REID, I.R. - Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. **Br. Med. J.**, **303**:13-6, 1991.
- CUNDY, T.; CORNISH, J.; EVANS, M.; ROBERTS, H.; ELDER, H.; REID, I. – Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. **Obstet. Gynecol.**, **92**: 569-573, 1998.

- DECLARACION DE HELSINKI – **Recomendaciones para guiar a los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos. Normas y documentos.** Etica medica. Colegio Médico de Chile. Santiago de Chile. Edit. Antártica S/A, 1986, p 91-95.
- DICKZFALUZY, E. – Menopause, developing countries and 21st century. **Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.**, **134**: 45-57, 1986.
- DE CHERNEY, A. - Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestins on bone. **J. Reprod. Med.**, **38**:1007-14, 1993.
- DRINKWATER, B.L.; CHESNUT, C.H. – Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. **Bone Mineral**, **14**: 153-160, 1991.
- DRINKWATER, B.L.; NILSON, K.; CHESNUT, C.H.; SHAINHOLTZ, S.; SOUTHWORTH, M.B. - Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. **N. Engl. J. Med.**, **311**:277-81, 1984.
- DUURSMA, S.A.; RAYMAKERS, J.A.; BOEREBOOM, F.T.J.; SCHEVEN, B.A.A. - Estrogen and bone metabolism. **Obstet. Gynecol. Survey**, **47**: 38-44, 1991.
- EIKEN, P.; KOLTHOFF, N.; PORS-NIELSEN, S. – Effect of 10 years' hormone replacement in postmenopausal women. **Bone suppl****19**: 191-194, 1996.
- FORTNEY, J.A.; FELDBLUM, P.J.; TALMAGE, R.V.; ZHANG, J.; GODWIN, S.E. Bone mineral density and history of oral contraceptive use. **J. Reprod. Med.**, **39**: 105-109, 1994.
- FRASER, I.S. & WEISBERG, E. - A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on Depot Medroxyprogesterone Acetate. **Med. J. Aust.** (Special Supplement), **1**:2-19, 1981.

- FRENAY, M.; MILANO, G.; FORMENTO, J.L.; FRANCOUAL, M.; MOLL, J.L.; NAMER, M. - Oestrogen and progesterone receptor status in bone biopsy specimens from patients with breast cancer. **Eur. J. Cancer**, **27**:115-8, 1991.
- GALLAGHER, J.C.; KABLE, W.T.; GOLDGAR, P. – Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. **Am. J. Med.**, **90**: 171-8, 1991.
- GEBOLADE, B.; ELLIS, S.; MURBY, B.; RANDALL, S.; KIRKMAN, R. – Bone density in long term users of depot medroxyprogesterone acetate. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **105**: 790-4, 1998.
- GOLDSMITH, N.F. & JOHNSTON, J.O. - Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation. **J. Bone Joint Surgery**, **57A**: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.
- GREY, A.B.; CUNDY, T.F.; REID, I.R. - Continuous combined oestrogen/progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine in post-menopausal osteoporosis. **Clin. Endocrinol.**, **40**:671-7, 1994.
- HAMMOND, C.B. & MAXSON, W.S. - Current status on estrogen therapy for the menopause. **Fertil. Steril.**, **37**:5-25, 1982.
- HARKINS, G.J.; DAVIS, G.D.; DETTORI, J.; HIBBERT, M.L.; HOYT, R.A. – Decline in bone mineral density with stress fractures in a women on depot medroxiprogesterone acetate. A case report. **J. Reprod. Med.**, **44**: 309-12, 1999.

- HASSAGER, C. & CHRISTIANSEN, C. - Assessment of bone mass. In: CHRISTIANSEN, C. & RUIS, B.: **Proceedings of the Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference**. Hong Kong, 1993, p. 41-2.
- 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.; RECKER, R.R.; SAVILLE, P.D. - Menopausal changes in bone remodeling. **J. Lab. Clin. Med.**, **92**:964-70, 1978.
- HEISS, C.J.; SANBORN, C.F.; NICHOLS, D.L.L.; BONNICK, S.L.; ALFORD, B.B. - Associations of body fat distribution, circulating Sex hormones, and bone density in post-menopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**: 1591-6, 1995.
- HERGENROEDER, A.C.; SMITH, E.O.; SHYPAILO, R.; JONES, L.A.; KLISH, W.J.; ELLIS, K. - Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **176**:1017-1025, 1997.
- HERMUS, A.D.R.; SMALS, A.G.; SWINKEL, L.M.; HUYSMANS, A.D.; PIETERS, G.F.; SWEEP, C.F.; CORTENS, F.H.; KLOPENBORG, P.W. - Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. **J. Clin. Metab.** **80**: 2859-65, 1995.
- HOSIE, C.J.; HART, D.M.; SMITH, D.M. - Differential effect of long term estrogen therapy on trabecular and cortical bone. **Maturitas**, **11**: 137-45, 1989.

- 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.
- HRESHCHYSHYN, M.M.; HOPKINS, S.A.; ZYLSTRA, S.R.; ANBAR, M.N. – Association of parity, breastfeeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **159**: 318-22, 1988.
- HUTCHINSON, T.A.; POLANSKY, S.M.; FEINSTEIN, A.R. - Postmenopausal oestrogen protect against fractures of hip and distal radius. **Lancet**, **ii**:705-9, 1979.
- JOHNELL, O. - Fracture outcomes: consequences of osteoporosis for individuals and society. In: CHRISTIANSEN, C. & RUIS, B.: **Proceedings of the Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference**. Hong Kong, 1993, p. 67-9.
- JOHNSTON, C.C.; SLEMENDA, C.W.; MELTON, L.J. - Clinical use of bone densitometry. **N. Engl. J. Med.**, **324**:1105-9, 1991.
- KALKWARF, H.J.; SPECKER, B.L. – Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. **Obstet. Gynecol.**, **86**: 26-32, 1995.
- KANDERS, B.; LINDSAY, R.; DEMPST, D. - Determinants of bone mass in young healthy women. In: CHRISTIANSEN, C.; ARNAUD, C.D.; NORDIN, B.E.C.; PARFITT, A.M.; RIGGS, B.L. **Proceedings of the Copenhagen international symposium on osteoporosis**, 1984, p. 337-9.
- KAUNITZ, A.M. – Long acting hormonal contraception: assessing impact on bone density, weight, and mood. **Int. J. Fertil. Womens Med.**, **44**:110-17, 1999.

- KHOSLA, S.; RIGSS, B.L.; MELTON III, J.L.. – Osteoporosis clinical spectrum.
In: RIGSS, B.L.& MELTON III, J.L.ed. – **Osteoporosis: etiology, diagnosis and management**. 2nd ed. Philadelphia, Lippincot – Raver Publishers, 1995. P. 183-204.
- KLIBANSKI, A. & GREENSPAN, S.L. – Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. **N. Engl. J. Med.**, **315**: 542-6, 1986.
- KLITSCH, M. - Injectable hormones and regulatory controversy: an end to the long-running story ? **Fam. Plan. Perspect.**, **25**:37-40, 1993.
- KRAGGIER, N.; KELSEY, J.L.; HOLFORD, T.R.; O'CONNOR, T. - An epidemiologic study of hip fracture in postmenopausal women. **Am. J. Epidemiol.**, **116**: 141-8, 1982.
- LASKEY, M.^a; PRENTICE, A. – Effect of pregnancy on recovery of lactational bone loss. **Lancet**, **349**: 1518-1519, 1997.
- 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.; HART, D.M.; FORREST, C.; BAIRD, C. - Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. **Lancet**, **ii**:1151-4, 1980.
- 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. - Hormone replacement therapy for prevention of osteoporosis.
In: CHRISTIANSEN, C. & RUIS, B.: **Proceedings of the Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference**. Hong Kong, 1993, p. 76-7.

- LINDSAY, R. - The menopause: sex steroids and osteoporosis. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **30**:847-59, 1987.
- LLOYD, T.; BUCHANAN, J.R.; URSIND, 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.
- MAIS, V.; FRUZZETTI, F.; AJOSSA, S.; PAOLETTI, A.M.; GUERRIERO, S.; MELIS, G.B. – Bone metabolism in young women taking a monophasic pill containing 20 mcg ethinylestradiol: A prospective study. **Contraception**, **48**: 445-52, 1993.
- MAZESS R.B. - On aging bone loss. **Clin. Orthop.**, **165**:239-52, 1982.
- 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.
- MEHTA, S. - Bone loss, contraception and lactation. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **72**:148-56, 1993.
- MUNK-JENSEN, N.; PORS-NIELSEN, S.; 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**:1150-2, 1988.
- NEED, A.G. & NORDIN, B.E.C. - Which bone to measure ? **Osteop. Int.**, **1**:3-6, 1990.
- NGUYEN, T.V.; JOHNES, G.; SAMBROOK, P.N.; WHIE, 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.

- NILAS, L.; GOTFREDSEN, A.; RIIS, B.J.; CHRISTIANSEN, C. - The diagnostic validity of local and total bone mineral measurements in postmenopausal osteoporosis and osteoarthritis. **Clin. Endocrinol.**, **25**:711-20, 1986.
- NORDIN, B.E.C. - The definition and diagnosis of osteoporosis. **Calcif. Tissue Int.**, **40**:57-8, 1987.
- ORR-WALKER, B.J.; EVANS, M.C.; AMES, R.W.; CLEARWATER, J.M.; CUNDY, T.; REID, I.R. - The effect of past use of the injectable contraceptive depoy medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. **Clin. Endocrinol.**, **49**: 615-18, 1998.
- OSTEOPOROSIS 1995 - Basic diagnosis and therapeutic elements for a "National Consensus Proposal" **Rev. Paul. Med.**, **113 (4-supl)**: 1-65.
- PAIVA, L.H.S.C. - **Densidade mineral óssea de usuárias de acetato de medroxiprogesterona de depósito injetável como anticoncepcional comparada à de não usuárias, no menacme e na pós menopausa.** Campinas, 1997 [Tese de doutorado - Universidade Estadual de Campinas]
- PERROTTI, M.A. - **Densidade mineral óssea em mulheres pré-menopausadas usuárias de acetato de medroxiprogesterona de depósito como método anticoncepcional.** Campinas, 1995 [Dissertação de mestrado - Universidade Estadual de Campinas]
- PRIOR, J.C. - Progesterone as a bone-trophic hormone. **Endocrinol. Review**, **11**: 386-98, 1990.
- PROGRAM FOR APPROPRIATE TECHNOLOGY IN HEALTH - PATH: Now more widely available. **Out Look**, **10**:1-5, 1992.

- 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**, **17**: 2403-08, 1992.
- RICHELSON, L.S.; WAHNER, H.W.; MELTON, L.J III.; RIGGS, B.L. - Relative contributions of aging and estrogen deficiency to post-menopausal bone loss. **N. Engl. J. Med.**, **311**:1273-5, 1984.
- RIGGS, B.L.; WAHNER, H.W.; OFFORD, K.P. – Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. **J. Clin. Invest.**, **70**: 716-23, 1982.
- RIGGS, B.L. & MELTON, L.J III. - Involutional osteoporosis. **N. Engl. J. Med.**, **314**: 1676-86, 1986.
- RIGGS, B.L.; WAHNER, H.W.; MELTON, L.J.III – Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. **J. Clin. Invest.**, **77**: 1487-91, 1986.
- RIGGS, B.L.; KHOSLA, S.; MELTON, L.J.III – A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type 1 and 2 osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging man. **J. Bone Miner. Res.**, **13**: 763-773, 1998.
- RODIN, A.; CHAPMAN, N.M.; FOGELMAN, I. – bone mineral density and history of oral contraception. **Br. J. Fam. Plann.**, **16**: 125-9, 1991.
- ROSS, J.L.; LONG, L.M.; FEUILLAN, P.; CASSAROLLA, F.; CUTLER Jr., G.B. – Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner Syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **73**: 355-9, 1991.
- SCHOLES, D.; LACROIX, A.Z.; OTT S.M., ICHIKAWA, L.E., BARLOW, W.E. – Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. **Obstet. Gynecol.**, **93**: 233-8, 1999.

- 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.
- SHORE, R.M.; CHESNEY, R.W.; MAZESS, R.B.; BERGMAN, G.J.- Skeletal desmineralization in Turner's syndrome. **Calcif. Tissue Int.**, **34**: 519-24, 1982.
- SIEGEL, S. - **Estatística não paramétrica para ciências do comportamento**. Ed. Mc. Graw-Hill, São Paulo, 1975.
- SOWERS, M.R. & GALUSKA, D. A. – Epidemiology of bone mass in premenopausal women. **Epidemiol. Reviews**, **15**: 374-98, 1993.
- SOWERS, C.G.; SHAPIRO, B.; JANNAUSCH, M.L.; CRUTCHFIELD, M.; SMITH, M.L.; RANDOLPH, J.F.; HOLLIS, B.- Changes in bone density with lactation. **JAMA**, **269**: 3130-3135, 1993.
- STEVENSON, J.C.; LEES, B.; DEVENPORT, M.C.; CUST, M.P.; GANGER, K.K. – Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis. **B M J**, **298**: 924-28, 1989.
- TANEEPANICHSKUL, S.; INTARAPRASERT, S.; THEPPISAI, U.; CHATURACHINDA, K. – Bone mineral density during long term treatment with Norplant implants and depot medroxyprogesterone acetate. A cross sectional study of Thai women. **Contraception**, **56**: 153-5, 1997.
- TUPPURAINEN, M.; KROGER, H.; SAARIKOSKI, S.; HONKANEN, R.; ALHAVA, E. – The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women. **Osteoporos. Int.**, **4**: 93-98, 1994.

- VIRUTAMASEN, P.; WANGSUPHACHRT, S.; REINPRAYOON, D.;
KRIENGSIYOT, R.A.; LEEPIPATPAIBOON, S.R.; GUA, C.T. –
Trabecular bone in long term depot medroxyprogesterone acetate users.
Asia Oceania Obstet. Gynaecol., **20**: 269-74, 1994.
- VOLPE, A.; MALMUSI, S.; ZANNI, A.L.; LANDI, S.; CAGNACCI, A. - Oral
contraceptives and bone metabolism. **Eur. J. Contracept. Reprod.
Health Care**, **2**: 225-228, 1997.
- WEISS, N.S.; URE, C.L.; BALLARD, J.H.; WILLIAMS, A.R.; DALLING, J.R. -
Decrease risk of fractures of the hip and lower forearm with
postmenopausal use of oestrogen. **N. Engl. J. Med.**, **303**:1195-8, 1980.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Research on the menopause.
Report of WHO scientific group. **WHO Technical Reports Series**, 1981. p.
670.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) – A multicentered phase III
comparative clinical trial of depot-medroxyprogesterone acetate given three-
monthly at doses of 100mg or 150mg. Contraceptive efficacy and side
effects. **Contraception**, **34**: 223-35, 1986.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) – Assessment os fracture risk and
its application to screening for post menopausal osteoporosis. **WHO
Technical Report Series**, 1994. p .130.

9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

1. HERANI, M.L.G. – Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – OF. CIR/PRP/06/95 – Normas ABNT. 1995.8p.

10. ANEXOS

ANEXO 1

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM USUÁRIAS DE MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS

"CHECK - LIST"

Nome da paciente _____ PF _____
Nº _____
Número do estudo ☐☐☐

INSTRUÇÕES: Este formulário deve ser preenchido para que indique se a paciente pode ou não fazer parte do estudo. Após ser informada a respeito do estudo, cada participante potencial deve responder as questões abaixo. Se qualquer resposta for **SIM**, a paciente não pode fazer parte do estudo. Se todas as respostas forem **NÃO**, a paciente poderá ser incluída no estudo.

	SIM	NÃO
1. A paciente tem mais de 34 anos?	☐	☐
2. A paciente tem menos de 30 anos?	☐	☐
3. Atualmente está amamentando?	☐	☐

4. Terminou gravidez há menos de 1 ano? ☐ ☐
5. Você amamentou há menos de 1 ano? ☐ ☐
6. A paciente faz uso regular, ou fez uso por período igual ou superior a seis meses, de algum dos seguintes medicamentos:

	SIM	NÃO
a) Diuréticos tiazídicos	☐	☐
b) Corticosteróides	☐	☐
c) Suplementação de cálcio	☐	☐
d) Drogas p/a tratar hipo ou hipertireoidismo	☐	☐
e) Drogas p/a tratar hipo ou hiperparatireoidismo	☐	☐
f) Vitamina D	☐	☐
g) Anticonvulsivantes	☐	☐

7. A paciente já apresentou alguma das situações clínicas abaixo:

	SIM	NÃO
a) Doença hepática	☐	☐
b) Diabetes mellitus	☐	☐
c) Insuficiência renal crônica	☐	☐
d) Hipo ou hipertireoidismo	☐	☐
e) Hipo ou hiperparatireoidismo	☐	☐
f) Doenças da hipófise	☐	☐
g) Doenças dos ossos	☐	☐
h) Acamado por mais de 6 meses	☐	☐
i) Síndrome de Cushing	☐	☐

8. A paciente já realizou alguma medida de densidade óssea anteriormente e/ou participou de algum outro estudo semelhante a este?

SIM	NÃO
☐	☐

**SE ALGUMA DAS RESPOSTAS PARA AS QUESTÕES ACIMA
FOI SIM, A PACIENTE NÃO PODERÁ SER INCLUÍDA
NO ESTUDO**

Nome do entrevistador _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

ANEXO 2

Identificação

Estudo DMO & MACs hormonais

NÚMERO DO ESTUDO	
INICIAIS	-----
Nº do PF	
Registro no HC	-

Antecedentes Pessoais

1- Idade	
2- Raça	
	1- Branca
	2- Não branca
3- Escolaridade	
	1-Analfabeta
	2-Primário
	3-1º Grau
	4-2º Grau
	5- Universitária
4-Ocupação	_____

Hábitos de vida

5a Você fuma?	1-SIM	SE NÃO, PASSE PARA Q 6a	
	2-NÃO		
5b-Há quanto tempo?			
5c- Quantos cigarros por dia?			
6a Você toma café?	1-SIM	SE NÃO PASSE PARA Q 7ª	
	2-NÃO		

6b- Há quanto tempo?		☐ ☐
6c- Quantos cafés por dia?		☐ ☐ ☐
7a- Você usa bebidas alc.?	1-SIM 2-NÃO	☐
SE NÃO PASSE PARA Q 8		
7b- Há quanto tempo?		☐ ☐
7c- Quantas doses por dia?		☐ ☐ ☐

Antecedentes Gineco obstétricos

8- Idade da menarca		☐ ☐
9- Menstrua regularmente?		☐
	1-SIM	
	2-NÃO	
10- N° de gravidezes		☐ ☐
11- N° de partos		☐ ☐
12- N° de abortos		☐ ☐

Amamentação

13- Número de filhos amamentados	☐ ☐
14- Tempo total de amamentação exclusiva	☐ ☐
15- Tempo total de amamentação parcial	☐ ☐

MAC Usado

16- MAC usado	☐
1- ACO	
2- AMPD	
3- Nenhum	
17- Tempo de uso (meses)	☐ ☐ ☐

Dados antropométricos

18- Peso (Kg)	☐ ☐
19- Estatura (cm)	☐ ☐ ☐
20- Índice de massa corpórea	☐ ☐

Densidade Mineral Óssea

21- DMO distal (g/cm ²)	☐ ☐ ☐ ☐
22- DMO ultradistal (g/cm ²)	☐ ☐ ☐ ☐

OBSERVAÇÕES: _____

ANEXO 3

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM USUÁRIAS DE MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS

INFORMAÇÕES SOBRE O ESTUDO

A senhora está sendo convidada a participar de um projeto de pesquisa que está sendo realizado no CAISM-UNICAMP, coordenado pelo Dr. Marcos Perrotti, com a finalidade de determinar se o uso de anticoncepcionais orais combinados (pílulas) e de acetato de medroxiprogesterona (Depoprovera®), como método anticoncepcional, têm algum efeito sobre os ossos.

Apesar de as pílulas e o acetato de medroxiprogesterona (Depoprovera®) serem usados como métodos anticoncepcionais por milhões de mulheres em todo o mundo, ainda não se sabe se eles fazem os ossos do corpo mais fortes, mais fracos ou então se não causa nenhum efeito, em mulheres com idade entre 30 e 34 anos. Isto é importante para poder ajudar as mulheres a escolherem o melhor método anticoncepcional e saber se elas vão se beneficiar com o uso destes métodos anticoncepcionais.

Para tentar responder a esta questão, precisamos de mulheres voluntárias, que tenham usado as pílulas ou a Depoprovera® por pelo menos 2 anos e que não tenham usado nenhum outro método anticoncepcional hormonal por mais de 6 meses. Para saber se realmente este anticoncepcional tem alguma ação sobre os ossos, também precisamos avaliar um grupo de mulheres que não fizeram uso de nenhum método anticoncepcional hormonal, ou então que o fizeram por um período menor que seis meses.

Se a senhora concordar em participar do estudo, faremos uma entrevista que deverá durar cerca de 20 minutos. Após a entrevista, se a senhora puder participar do estudo, será submetida a uma medida de peso e altura e será medida sua quantidade de tecido ósseo. A medida de massa óssea (densitometria) é um tipo de raios-X que será realizado no antebraço. É indolor, não provoca danos e demora cerca de cinco minutos. Durante a sua realização, a senhora deverá ficar com o antebraço mergulhado em água comum.

Todas as informações colhidas serão completamente confidenciais. Seu nome não constará em nenhum relatório e não se tornará público em nenhuma circunstância. Também não receberá nenhuma compensação monetária por sua participação. Caso a senhora não aceite participar do estudo, não sofrerá nenhum tipo de modificação no atendimento rotineiro do Ambulatório de Planejamento Familiar e nas demais dependências do CAISM/UNICAMP.

ANEXO 4

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM USUÁRIAS DE MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu entendo que a finalidade do estudo que está sendo realizado é melhorar o conhecimento a respeito do efeito do uso das pílulas e do acetato de medroxiprogesterona (Depoprovera[®]), como métodos anticoncepcionais, sobre os ossos do corpo.

Entendo que serei entrevistada para fornecer informações sobre meus hábitos pessoais. Além disso, serão realizadas medidas de peso e altura e uma medida da quantidade de tecido ósseo no meu antebraço.

Já fui esclarecida e informada a respeito deste estudo. Eu tenho, e terei, oportunidade de perguntar qualquer dúvida sobre o estudo e sobre minha participação nele, e que deverá ser respondida para minha satisfação. Eu concordo em participar voluntariamente do estudo anteriormente citado.

Assinatura da paciente

Assinatura do investigador

DATA ____/____/____

SUMÁRIO

SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo Geral	15
2.2. Objetivos Específicos	15
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
3.1. Desenho do Estudo	17
3.2. Seleção e Critérios de Inclusão	18
3.3. Critérios de Exclusão	19
3.4. Tamanho da Amostra	20
3.5. Definição das variáveis	21
3.6. Determinação da DMO	24
3.7. Questionários e fichas	26
3.8. Processamento de dados	27
3.9. Considerações éticas	29
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSSÃO	51
6. CONCLUSÕES	65
7. SUMMARY	67
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES	81
10. ANEXOS	83