

XIMENA ESPEJO ARCE

**AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA EM USUÁRIAS
DO SISTEMA INTRA-UTERINO LIBERADOR
DE LEVONORGESTREL (SIU-LNG)**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS BAHAMONDES

**UNICAMP
2005**

XIMENA ESPEJO ARCE

**AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA EM USUÁRIAS
DO SISTEMA INTRA-UTERINO LIBERADOR
DE LEVONORGESTREL (SIU-LNG)**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Ciências Biomédicas

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS BAHAMONDES

**UNICAMP
2005**

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

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

Es64a Espejo Arce, Ximena
Avaliação da massa óssea em usuárias do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) / Ximena Espejo Arce. Campinas, SP: [s.n.], 2005.

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

1. Levonogestrel. 2. Contraceptivos. 3. Anticoncepcionais Femininos. 4. Densitometria. 5. Anticoncepção. 6. Dispositivos Intra-Uterinos. 7. Contraceptivos intra uterinos. I. Bahamondes, Luis Guillermo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: XIMENA ESPEJO ARCE

Orientador: Prof. Dr. LUIS BAHAMONDES

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

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

Data: 12/12/2005

Dedico esta tese...

*À Ximenita Carolina e Francisco Javier, meus filhos,
que representam a vida pela qual luto fervorosamente.*

*Ao Carlos, meu companheiro,
que respeitou meu espaço para a realização deste trabalho.*

*À minha mãe Sara e irmã Ingrid,
que simbolizam o espírito de luta.*

Agradecimentos

Ao professor Dr. Luis Bahamondes, orientador, meu agradecimento especial por ter permitido e oferecido a possibilidade e apoio para concretizar este trabalho, através de sua disposição e conhecimento e principalmente pela amizade em momentos importantes da minha vida.

À Dra. Cássia Raquel Juliato pelo carinho, incentivo disponibilidade e valiosa colaboração apresentada durante toda a execução deste trabalho.

À Sirlei Siani Moraes pela disponibilidade para a análise estatística dos dados.

À Margarete Donadon pela paciência, gentileza e atenção durante a execução deste trabalho.

Aos profissionais da ASTEC, que permitiram findar este trabalho.

À Dra. Arlete Fernandes e Dr. Simões pela contribuição e sugestões apresentadas por ocasião do exame de qualificação.

À Verônica Barros pelo carinho, compreensão, incentivo e disponibilidade neste caminhar, e particularmente, em momentos especiais da minha vida.

À Dona Lusía por acreditar em mim e pela sua disposição em ajudar.

À Maria de Fátima Lopes que diretamente comprometeu-se com meu trabalho, tornando-se numa grande contribuição.

À Adriana Barros pela elaboração e digitação do banco de dados.

Aos profissionais da Seção de Reprodução Humana do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), da Universidade Estadual de Campinas: Dona Rose, Gustavo, Laís, Edith, Eliane, Priscila, Eliane, Heloísa, que direta ou indiretamente participaram deste trabalho.

As colegas enfermeiras da Seção de Reprodução Humana do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), da Universidade de Campinas: Nádia, Sara, Cecília, Marina, Creusa e Margarete, que contribuíram para a realização deste trabalho.

Às amigas Maria José Osis e Graciana Duarte pela amizade e incondicional ajuda neste trabalho.

Aos amigos do Cemicamp que contribuíram e me acompanharam nesta caminhada.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	viii
Resumo	ix
Summary	xi
1. Introdução	13
2. Objetivos	25
2.1. Objetivo geral	25
2.2. Objetivos específicos	25
3. Publicação.....	26
4. Conclusões	47
5. Referências Bibliográficas.....	48
6. Bibliografia de Normatizações	57
7. Anexos	58
7.1. Anexo 1 – Materiais e Métodos.....	58
7.1.1. Desenho do estudo	58
7.1.2. Tamanho da amostra	58
7.1.3. Seleção das voluntárias e critérios de inclusão	58
7.1.4. Critérios de exclusão.....	59
7.1.5. Determinação das variáveis	59
7.1.6. Determinação da DMO	62
7.1.7. Coleta e manejo dos dados	64
7.1.8. Análise estatística	64
7.1.9. Aspectos éticos	65
7.2. Anexo 2 – Check List	66
7.3. Anexo 3 – Ficha de Coleta de Dados.....	67
7.4. Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Escalrecido.....	69

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACO	Anticoncepcional combinado oral
AMP- D	Acetato de medroxiprogesterona de depósito
E2	Estradiol
IMC	Índice de massa corporal
LNG	Levonorgestrel
SHBG	<i>Sex hormone binding globulin</i>
HUD	Hemorragia uterina disfuncional
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
SXA	<i>Single X – Ray Absorptiometry</i>
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio padrão
DXA	<i>Double X – Ray Absorptiometry</i>
MACs	Métodos anticoncepcionais
OMS	Organização Mundial da Saúde
SIU-LNG	Sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Apesar dos contraceptivos hormonais serem largamente utilizados, a literatura ainda é controversa em relação aos efeitos dos mesmos sobre a densidade mineral óssea (DMO). O sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG, Mirena®) é utilizado em mais de 100 países, entretanto não existem estudos sobre sua ação na massa óssea das usuárias. O objetivo deste estudo foi comparar a DMO de usuárias do SIU-LNG com a de usuárias de um método contraceptivo não hormonal, dispositivo intra-uterino (DIU TCU380A), além de avaliar os valores de estradiol (E_2) nas usuárias de SIU-LNG. **Materiais e Métodos:** estudo de corte transversal, com 53 usuárias de SIU-LNG e 53 usuárias de DIU pareadas pela idade (± 1 ano) e índice de massa corporal (IMC, kg/m^2) (± 1). A DMO foi realizada no antebraço não dominante na ulna e na porção ultradistal do rádio, mediante a técnica de absorciometria dupla (DXA). Nas usuárias de SIU-LNG foi realizada dosagem de estradiol sérico pela técnica de RIA. **Resultados:** a média de idade foi de 34 anos e a de IMC foi pouco maior que $25 kg/m^2$ em ambos os grupos. A média de E_2 nas usuárias de SIU-LNG foi de $98,2 \pm 12,7 pg/ml$. Não houve diferença significativa na DMO entre usuárias de SIU-

LNG e usuárias de métodos contraceptivos não hormonais. A DMO média nas usuárias de SIU-LNG foi de $0,471 \pm 0,058$ (ulna) e $0,467 \pm 0,050$ (porção ultradistal do rádio) e de $0,409 \pm 0,009$ (ulna) e $0,411 \pm 0,009$ (porção ultradistal do rádio) nas usuárias de DIU (média \pm DP). **Conclusões:** Mulheres usuárias de SIU-LNG por sete anos, com idade entre 25 e 51 anos, apresentaram DMO similar à do grupo-controle.

Palavras-chave: Densidade mineral óssea, sistema intra-uterino liberador de levonogestrel, SIU-LNG, contracepção.

Summary

BACKGROUND: There are concerns about the effect of hormonal contraceptives on bone mineral density (BMD) but there is currently no information available on the effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS, Mirena®) on BMD. The objective of this study was to compare the BMD of Mirena® users with that of controls using the TCu380A intrauterine device (IUD). **MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional study paired 53 women, aged 25 to 51, who had been using the LNG-IUS for 7 years, with 53 IUD users, according to age (± 1 year) and body mass index (BMI; kg/m^2) (± 1). BMD was evaluated at the midshaft of the ulna and the distal radius of the nondominant forearm using double X-ray absorptiometry. **RESULTS:** Mean age of women was 34 years. BMI was slightly over 25 in both groups. Estradiol was 98.2 ± 12.7 pg/ml (mean \pm SD). Mean BMD was 0.471 ± 0.058 and 0.467 ± 0.050 and 0.409 ± 0.009 and 0.411 ± 0.009 at the midshaft of the ulna and distal radius in Mirena and IUD users, respectively (mean \pm SD), without significant differences. **CONCLUSIONS:** Women

aged 25 to 51, using the LNG-IUS for seven years, had a mean BMD similar to that of the control group of TCu380A IUD users.

Key Words: Bone mineral density, levonorgestrel-releasing intrauterine system, Mirena, contraception.

1. Introdução

Na maioria dos países a expectativa de vida tem aumentado, elevando a proporção de pessoas idosas. As projeções demográficas indicam que no ano 2030 haverá 1,2 bilhão de mulheres com idade igual ou superior a 50 anos, comparadas com 467 milhões em 1990. Desta forma, as doenças associadas ao aumento da idade estão adquirindo crescente importância em saúde pública. Uma das doenças particularmente importante para as mulheres é a osteoporose, que predispõe à ocorrência de fraturas, entre elas, de colo do fêmur e vértebras, e constitui-se em importante causa de sofrimento e morte entre as mulheres de maior idade (World Bank, 1993).

A osteoporose é caracterizada por uma diminuição na densidade mineral óssea (DMO) e deteriorização do tecido ósseo. Dez milhões de norte-americanos têm osteoporose e 34 milhões são considerados de risco para diminuição da massa óssea (osteopenia). As mulheres correspondem a 80% dos afetados. A osteoporose é responsável por 1,5 milhão de fraturas por ano nos Estados Unidos da América (EUA) (National Institutes of Health, Osteoporosis, 2003). Metade

das mulheres norte-americanas com idade superior a 50 anos terá uma fratura associada à osteoporose durante sua vida (Office of Technology Assessment, 1994). Um de cada quatro indivíduos com fratura de colo de fêmur virá a morrer no período de um ano após a fratura (Office of Technology Assessment, 1994). Assim, fica clara a importância da osteoporose e a necessidade de prevenção.

Os fatores genéticos são responsáveis pela maior parte da variabilidade da massa óssea dentro das populações. Entre os outros fatores adversos cabe mencionar o baixo consumo de cálcio ou vitamina D, hábito de fumar, consumo excessivo de álcool, sedentarismo e desordens como o excesso de uso de glucocorticóides, tiroxina, hormônio paratireóideo. Os indivíduos asiáticos e europeus são mais propensos à osteopenia e à osteoporose que outras populações (Liel *et al.*, 1988; Lucke *et al.*, 1989).

As mulheres são mais propensas à perda de massa óssea. Elas adquirem mais de 90% da massa óssea antes dos 20 anos de idade (pico de massa óssea). Durante a terceira década de vida a massa óssea ainda pode aumentar, mas após este período começa a diminuir (Recker *et al.*, 1992; Theintz *et al.*, 1992). Essa situação está relacionada ao efeito dos estrogênios sobre o metabolismo ósseo, que ocorre através da sua capacidade de diminuir a atividade dos osteoclastos, reduzindo, portanto, a reabsorção óssea. Também tem sido descrito que os estrogênios estimulam a ação dos osteoblastos, promovendo a deposição de cálcio na matriz óssea (Colston *et al.*, 1989). Também asseguram uma eficiente absorção intestinal de cálcio (De Cherney, 1993). Eles parecem estimular a produção de

calcitonina pela glândula tireóide, a qual protege os ossos dos efeitos desmineralizantes do paratormônio (Duursma *et al.*, 1991; Riggs *et al.*, 1998).

Nas mulheres o estrogênio é um importante fator de equilíbrio da reabsorção e da formação dos ossos. O hipoestrogenismo leva à acelerada reestruturação, na qual a reabsorção do osso ocorre mais rapidamente que a formação, o que, por conseguinte, leva à diminuição da massa óssea. Assim, os estados em que os níveis de estrogênio são baixos, como na amenorréia da lactação, no pós-parto e na pós-menopausa, estão associados com o declínio da massa óssea. Durante a lactação, quando as mães estão em amenorréia e secretam cálcio em seu leite, os estudos longitudinais têm mostrado variações de 3% a 9 % na DMO (López *et al.*, 1996; Kalkwarf, 1999). Não obstante, para a lactação tardia ou depois do desmame a DMO se recupera, mesmo que os intervalos entre as gravidezes e a lactação sejam curtos (López *et al.*, 1996; Kalkwarf, 1999). Acredita-se que uma perda passageira possa ocorrer na amenorréia decorrente de outras causas (Drinkwater *et al.*, 1984; Prior *et al.*, 1990).

No final da vida reprodutiva, quando a produção de estrogênios pelos ovários começa a declinar, a DMO vai diminuindo lentamente. Este processo se acelera na pós-menopausa, com perda de massa óssea ao redor de 15% nos primeiros cinco a dez anos. Após esse período, a perda óssea ocorre mais lentamente (WHO, 1996).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como uma doença sistêmica caracterizada pela diminuição da massa óssea e deteriorização da

microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente fragilidade e susceptibilidade a fraturas (WHO, 1994).

A osteoporose pode manifestar-se por compressões das vértebras e fraturas de outras estruturas trabeculares (esponjosas), tal como o quadril, mas muito freqüentemente é assintomática. O diagnóstico depende, então, da medida da DMO do esqueleto. Como não existe método para medir a qualidade óssea, a medida da densidade mineral óssea é utilizada como um indicador indireto da qualidade do osso (Kanis, 2002).

A DMO é um termo conflitante, porque não corresponde à medida física de densidade habitualmente conhecida. Desde Galileu sabe-se que densidade é peso dividido pelo volume, mas no caso da DMO a densidade óssea reflete muito mais peso do osso do que a sua densidade propriamente dita. Desta forma, a DMO depende diretamente do tamanho do osso estudado. Quanto menor esse osso, menor pode ser a DMO. Com isso, alguns resultados normais de DMO, às vezes, podem não refletir uma real diminuição da massa óssea (Schonau, 2004).

Na prática clínica, a DMO pode ser medida diretamente em diferentes lugares do esqueleto humano (coluna, fêmur, antebraço) mediante técnicas de raios-X ou de ultra-som, e constitui um indicador de massa óssea do corpo. A densitometria é realizada através da incidência de um feixe de radiação, que é atenuado pelo osso, formando uma imagem projetada bidimensional, que corresponde à densidade da área óssea (Schonau, 2004).

A absorciometria simples (SXA) ou dupla (DXA) consiste em escanear uma área específica do esqueleto, obtendo uma área bidimensional que corresponde à densidade volumétrica. A acurácia da técnica de DXA excede a 90% (Kanis, 2002).

As técnicas para medir a massa óssea têm aberto caminho para o diagnóstico da osteoporose, mas também têm permitido fazer definições mais exatas, que possibilitam identificar precocemente as condições que poderiam levar à osteoporose. Quantitativamente, até um desvio padrão (DP) abaixo da média da DMO é considerado normal pela OMS (WHO, 1994), sendo que a osteopenia tem sido definida como densidade mineral óssea entre 1DP e 2,5DP, abaixo da média de uma pessoa adulta jovem. Já a osteoporose tem sido definida por uma DMO inferior a 2,5DP (WHO, 1994). Entretanto, estes valores têm sido criticados por muitos autores, pois se observou que há um aumento do risco de fraturas a partir de uma densidade-padrão abaixo da média (Marshall *et al.*, 1996).

Tanto a osteoporose quanto a osteopenia afetam particularmente as mulheres com idade superior a 60 anos. A redução de 1DP na massa óssea da coluna lombar e dos quadris aumenta de forma substancial o risco de fraturas nesses locais, e as reduções da DMO deste tipo são comuns após os primeiros dez anos da menopausa (Melton *et al.*, 1993; Marshall *et al.*, 1996).

Acredita-se que as fraturas possam ocorrer em algumas mulheres por aumento da perda óssea na pós-menopausa, mas sabe-se também que podem

acontecer pela formação de um pico menor de massa óssea durante a vida adulta e não por uma perda aumentada na pós-menopausa (Schonau, 2004). Tornam-se, portanto, muito importantes os fatores que podem diminuir o pico de massa óssea em jovens.

Entre os fatores que poderiam influenciar a DMO em mulheres jovens, na idade reprodutiva, está o uso de métodos contraceptivos hormonais. As mulheres necessitam de métodos contraceptivos, em média, por 30 a 32 anos, considerando que a idade média da primeira relação sexual seja aos 16 anos e a idade da menopausa aos 50 anos, média de dois filhos por mulher, cada um com amamentação exclusiva por seis meses.

De certa forma, todos os anticoncepcionais hormonais suprimem a produção de estrogênio do ovário, de modo que o efeito sobre a DMO é biologicamente possível. É provável que o efeito possa depender do tipo de anticoncepcional - que pode ser um composto combinado de estrogênio-progestogênio ou um anticoncepcional de progestogênio somente - ou pode depender do agente ou agentes específicos que contenha, ou das doses desses agentes. A informação acerca dos efeitos exercidos pelos anticoncepcionais hormonais sobre a massa óssea, em sua maior parte, está limitada ao acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) e aos anticoncepcionais combinados orais (ACO).

Vários estudos foram publicados sobre massa óssea e o uso de métodos anticoncepcionais (MAC), cujos resultados são muito conflitantes, o que não permite concluir qual o verdadeiro efeito dos MAC na DMO (Klosla *et al.*, 1995).

Um estudo realizado em 1975 mostrou que usuárias de ACO tinham um aumento de massa óssea (Goldsmith e Johnston, 1975), e outro, realizado em 1984, apontou que usuárias desses MAC por um período maior que cinco anos também apresentavam aumento da densidade mineral óssea (Kanders *et al.*, 1984).

Lindsay *et al.* (1986) também observaram que as usuárias de ACO tinham aumento da massa óssea de aproximadamente 1% por ano de uso. O uso desses MAC por cinco a dez anos reduziria significativamente o risco de osteoporose e resultaria no aumento de 5% a 10% da massa óssea. Porém, esse efeito não era mantido na pós-menopausa por um período maior que dois anos. Os autores concluíram que a deficiência estrogênica apresentada na pós-menopausa foi suficiente para anular os efeitos benéficos dos ACO na massa óssea. Entretanto, outros estudos não observaram correlação significativa entre o uso de ACO e DMO (Rodin *et al.*, 1991; Mazess e Barden, 1991). Recentemente, um estudo derivado do *Women Health Initiative* (WHI) (Barad *et al.*, 2005) mostrou que mulheres na pós-menopausa, e que durante a vida reprodutiva tinham sido usuárias de ACO, apresentavam maior risco de fraturas não traumáticas.

Após a aprovação do uso do AMP-D pelo FDA nos EUA (Klistsch, 1993), e diante das evidências da presença de receptores para progesterona no tecido ósseo (Fraser e Wesiberg, 1981; Frenay *et al.*, 1991; Gallagher *et al.*, 1991), foram realizados vários estudos sobre DMO e o uso de AMP-D. Os dados obtidos também foram conflitantes.

Estudos prospectivos com usuárias de AMP-D (Cromer *et al.*, 1996; Cundy *et al.*, 1998; Scholes *et al.*, 1999) mostraram uma rápida diminuição da DMO em usuárias deste método anticoncepcional.

Um estudo de corte transversal, realizado com mulheres na pré-menopausa, usuárias e não usuárias de AMP-D, mostrou que seu uso estava associado com a diminuição da DMO na coluna e colo de fêmur (Cundy *et al.*, 1991). Entretanto, alguns trabalhos observaram que o decréscimo da DMO em usuárias de AMP-D é revertido após a descontinuação de seu uso (Cundy *et al.*, 1998; Orr-Walker *et al.*, 1998; Harkins *et al.*, 1999; Kaunitz, 1999).

Observou-se que as mulheres que iniciaram a pós-menopausa fazendo uso de AMP-D tiveram uma diminuição da perda óssea, provavelmente devido a uma perda da sensibilidade do osso ao estrogênio (Cundy *et al.*, 2002). Outra explicação é que, como as usuárias de AMP-D apresentam hipoestrogenismo durante o uso (Gbolade *et al.*, 1998; Bahamondes *et al.*, 2000), o osso “sofreria menos” o impacto do hipoestrogenismo causado pelo período da pós-menopausa. Assim, mulheres usuárias de AMP-D durante a vida reprodutiva apresentaram melhor DMO na pós-menopausa, em comparação com mulheres que nunca utilizaram MAC hormonais (Cundy *et al.*, 1991).

Na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), o Setor de Reprodução Humana do Departamento de Tocoginecologia participou de um estudo multicêntrico de corte transversal, conduzido pelo Programa de Reprodução Humana da OMS. Este estudo foi realizado em oito países com 4.000 mulheres e visava estudar a

associação de uso de anticoncepcionais hormonais e DMO. O estudo concluiu que, aparentemente, somente o AMP-D tinha algum efeito de redução da massa óssea, e isto apenas durante seu período de uso (Petiti *et al.*, 2000).

Outro estudo, também conduzido na Unicamp, avaliou a massa óssea em mulheres maiores de 35 anos, usuárias de AMP-D, quando comparadas com mulheres nunca usuárias de anticoncepcionais hormonais, pareadas por idade e índice de massa corpórea. As usuárias de AMP-D tiveram diminuição da massa óssea apenas na porção distal do antebraço, o que não permitia alertar as usuárias desse método sobre possíveis conseqüências para o futuro (Bahamondes *et al.*, 1999). Outro estudo, com mulheres de 30 a 34 anos, usuárias de AMP-D, anticoncepcionais orais de baixa dosagem e controles, apresentou resultados similares (Perrotti *et al.*, 2001).

Ao comparar 2.474 mulheres usuárias de ACO, AMP-D e implantes liberadores de levonorgestrel (LNG), observou-se que não houve diminuição da massa óssea dessas mulheres quando comparadas com outras que nunca utilizaram métodos contraceptivos (Petitti *et al.*, 2000).

Vários estudos avaliaram a DMO e o uso de implantes liberadores de LNG (Norplant® ou Jadelle®) e não apontaram alteração da DMO na coluna lombar, colo femoral ou na porção ultradistal do rádio, que são locais em que o osso trabecular é predominante (Naessen *et al.*, 1995; Petitti *et al.*, 2000; Bahamondes *et al.*, 2005 *no prelo*). Entretanto, já se observou um aumento da DMO em adolescentes e mulheres adultas usuárias de implantes liberadores de LNG por 12 meses (Cromer *et al.*, 1996, Diaz *et al.*, 1999).

Outra alternativa anticoncepcional hormonal é o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), Mirena®, que libera 20µg diárias de LNG. Trata-se de uma estrutura de polietileno em forma de “T”, que possui uma haste vertical - com 32mm de comprimento - e um cilindro contendo uma mistura de polidimetilsiloxano e 52mg de LNG. Esta cápsula é revestida por uma membrana de polidimetilsiloxano (Silastic) que regula a liberação contínua de LNG para a cavidade uterina (Luukkainen *et al.*, 1990).

No Departamento de Tocoginecologia da Unicamp, um estudo mostrou que o SIU-LNG é um método altamente eficaz, com taxas acumuladas de gravidez, aos sete anos, entre 0-0,5 por 100 mulheres/ano, e com taxa de continuação de 38%, além de baixos índices de complicações (Faúndes *et al.*, 1993).

A amenorréia é comumente observada em usuárias desse método contraceptivo (Ronnerdag e Odland, 1999). Aproximadamente 60% das usuárias apresentaram amenorréia no final do primeiro ano de uso (Hidalgo *et al.*, 2002), entretanto, vários estudos mostraram que os níveis de estrogênios em usuárias de SIU-LNG são semelhantes aos da fase folicular em mulheres com ciclos menstruais normais, desde o início da inserção do SIU-LNG até sete anos de uso (Nilsson *et al.*, 1984; Luukkainen *et al.*, 1990). O fato de os níveis de estradiol (E_2) serem normais diminui a chance desse método ter efeito sobre a DMO, já que numerosos estudos indicam que há uma relação causal entre hipoestrogenismo e osteoporose (Heaney *et al.*, 1978; Hammod e Maxon, 1982; Mazess, 1982; Richelson *et al.*, 1984; Lindsay, 1987; Duursma *et al.*, 1991; De Cherney, 1993; Grey *et al.*, 1994).

Além disso, não é esperado que haja uma diminuição da massa óssea em usuárias de métodos contraceptivos com LNG, porque os derivados da 19–nor-testosterona têm efeito benéfico na DMO (Volpe *et al.*, 1997; Petitti *et al.*, 2000).

O implante liberador de LNG, Norplant®, libera 100µg/dia do esteróide durante o primeiro ano de uso e 30µg/dia do segundo ao sexto ano de uso. O SIU-LNG libera 20µg/dia após a inserção e aproximadamente 12µg/dia até o sétimo ano de uso (Luukkainen *et al.*, 1990). Entretanto, é necessário estar ciente que os níveis circulantes do esteróide não são comparáveis, já que nas usuárias do SIU-LNG as concentrações de LNG intra-uterinas são em torno de 1000 vezes superiores às plasmáticas (Luukkainen *et al.*, 1990). Em usuárias de SIU-LNG, a concentração sérica de levonogestrel é de 0,15ug/ml a 0,20µg/ml (Luukkainen *et al.*, 1990) e em usuárias de Norplant® estes valores são duas vezes maiores (0,3µg/ml a 0,4µg/ml durante os oito anos de uso) (Diaz *et al.*, 1987).

Na circulação, de 1% a 2% do LNG são encontrados na forma de hormônio livre, sendo que a maioria é ligada a proteínas transportadoras “SHBG” (*sex hormone binding globulin*) e à albumina. Os níveis séricos de LNG em usuárias de SIU-LNG são diretamente relacionados com os níveis de SHBG e estes não são modificados pela inserção do SIU (Luukkainen *et al.*, 1990; Jia *et al.*, 1992).

Como não há qualquer evidência de alteração na massa óssea em usuárias de implantes, acredita-se que como o SIU-LNG libera uma quantidade ainda menor de LNG do que os implantes, apresentando nível sérico menor, esta quantidade não seja suficiente para alterar a massa óssea. Porém, não há um

único estudo que faça esta avaliação. Sendo assim, determinar o efeito do SIU-LNG sobre a massa óssea das usuárias torna-se também objeto de considerável atenção.

O conhecimento do efeito do SIU-LNG na DMO é importante, também, em mulheres que o utilizam para proteção endometrial durante a terapia hormonal na pré e pós-menopausa, já que a terapia hormonal aumenta os níveis de SHBG, podendo alterar a concentração sérica de LNG. Em usuárias de SIU-LNG para terapia hormonal na pós-menopausa, os níveis séricos de LNG variam de 0,20µg/ml (Raudaskoski *et al.*, 1995) a 0,48µg/ml (Raudaskoski *et al.*, 2002). Esta variação pode ser atribuída a variações da SHBG.

O sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel é um método contraceptivo muito utilizado por ter alta eficácia, além de outras indicações de uso como controle da dor na endometriose, tratamento da hemorragia na miomatose uterina e na hemorragia uterina disfuncional (HUD), e como protetor endometrial em usuárias de terapia hormonal estrogênica. É utilizado, portanto, por mulheres em várias faixas etárias. Apesar do extenso uso do SIU-LNG, até este momento não há estudos na literatura que avaliem o efeito deste método na DMO (Jones *et al.*, 1991).

Foi proposta então a realização deste estudo para avaliar o efeito do SIU-LNG na DMO, além de analisar os níveis estrogênicos das usuárias. Conhecer o efeito dos métodos contraceptivos é de suma importância, visto que a osteoporose é uma doença prevalente, que compromete a qualidade de vida das mulheres e apresenta altos indicadores de morbimortalidade.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar a DMO em usuárias do SIU-LNG em mulheres na idade reprodutiva, após sete anos de uso.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar a DMO das mulheres usuárias de SIU-LNG após sete anos de uso com mulheres usuárias de métodos contraceptivos não hormonais.
- Avaliar os níveis de estradiol nas usuárias de SIU-LNG aos sete anos de uso.

3. Publicação

15-Nov-2005

Dear Dr. Bahamondes:

After careful consideration, it is our pleasure to inform you that your manuscript entitled "A cross-sectional study of the forearm bone density of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, Mirena" is acceptable for publication in Human Reproduction in its current form.

Where relevant, the reviewers' and Associate Editor's comments will be appear at the foot of this e-mail.

Your manuscript will now be prepared for publication. You will hear from the Journals Production Department in Oxford in about 4-6 weeks regarding page proofs and an offprint order form, all of which will need to be returned promptly. All authors proofs are now sent electronically in PDF format. Faxed or posted copies are no longer sent unless specifically requested.

If you have not already done so, please return the completed copyright form as soon as possible. The original is needed for the files.

On behalf of the Editors of Human Reproduction, we thank you for your interest and look forward to your continued contributions to the Journal.

Yours sincerely,
Editor in Chief, Human Reproduction
Prof. David Barlow
editorial@humanreproduction.co.uk

**A cross-sectional study of the forearm bone density of long-term users of the
levonorgestrel-releasing intrauterine system, Mirena®**

**Luis Bahamondes*, Ximena Espejo-Arce, Maria M. Hidalgo, Creusa Hidalgo-
Regina, Cássia Teatin-Juliato and Carlos A. Petta**

Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, School of
Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil.

Running title: Bone density of in users of Mirena®

*Corresponding author:

Dr. Luis Bahamondes
Caixa Postal 6181
13084-971, Campinas – SP – Brazil
Telephone: +55-19-3289-2856
Fax: +55-19-3289-2440
E-mail: bahamond@caism.unicamp.br

Abstract

BACKGROUND: There are concerns about the effect of hormonal contraceptives on bone mineral density (BMD) but there is currently no information available on the effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS, Mirena®) on BMD. The objective of this study was to compare the BMD of Mirena® users with that of controls using the TCU380A intrauterine device (IUD). **MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional study paired 53 women, aged 25 to 51, who had been using the LNG-IUS for 7 years, with 53 IUD users, according to age (± 1 year) and body mass index (BMI; kg/m^2) (± 1). BMD was evaluated at the midshaft of the ulna and the distal radius of the nondominant forearm using double X-ray absorptiometry. **RESULTS:** Mean age of women was 34 years. BMI was slightly over 25 in both groups. Estradiol was normal. Mean BMD was 0.469 ± 0.008 and 0.467 ± 0.009 and 0.409 ± 0.009 and 0.411 ± 0.009 at the midshaft of the ulna and distal radius in Mirena and IUD users, respectively, without significant differences. **CONCLUSIONS:** Women aged 25 to 51, using the LNG-IUS for seven years, had a mean BMD similar to that of the control group of TCU380A IUD users.

Key Words: Bone mineral density, levonorgestrel-releasing intrauterine system, Mirena, contraception.

Introduction

If we consider that a woman initiates her sexual life at 16 years of age, undergoes menopause at 50, and has two children who are breastfed exclusively for 6 months each, then women require contraception for around 30-32 years of their life. Many women, therefore, require contraceptive methods that offer long-term protection. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) has been approved for a 5-year term of use in more than 100 countries, and provides high contraceptive efficacy with few adverse effects (Luukkainen *et al.*, 1990; World Health Organization (WHO), 2004).

One of the effects of the use of the LNG-IUS is amenorrhoea provoked by the antiproliferative effect of levonorgestrel (LNG) on the endometrium (Luukkainen *et al.*, 1990; [Ronnerdag and Odland, 1999](#); [Hidalgo *et al.*, 2002](#)). This is one of the non-contraceptive benefits of the LNG-IUS and permits its use in menorrhagic patients as an alternative to hysterectomy ([Monteiro *et al.*, 2002](#); [Hurskainen *et al.*, 2004](#)) and in women suffering from endometriosis-related pain ([Petta *et al.*, 2005](#); [Lockhat *et al.*, 2005](#)). However, despite the amount of information regarding the contraceptive effect and the health benefits of the use of the LNG-IUS, we have been unable to find any study that evaluated the bone mineral density (BMD) of users of this contraceptive method.

Progestogen-only (p-only) contraceptive methods are in use worldwide and the effect of current and past use on BMD is a medical concern (WHO, 2005), mainly with respect to users of the injectable depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) (Kaunitz, 2005; U. S. FDA, 2004) since this method provokes transient but profound hypo-

oestrogenism (Bahamondes *et al.*, 2000) that it is one of the most important factors related to bone loss ([Bagger *et al.*, 2004](#)), particularly in amenorrhoeic women. However, even in DMPA users, the effect on BMD is controversial with some studies showing a deleterious effect (Gbolade *et al.*, 1998; Cundy *et al.*, 1991; Cundy *et al.*, 1998; Petitti *et al.*, 2000), while others report no effect whatsoever (Bahamondes *et al.*, 1999; Perrotti *et al.*, 2001).

Although amenorrhoea is common in users of the LNG-IUS ([Ronnerdag and Odland, 1999](#); [Hidalgo *et al.*, 2002](#)), ovulatory cycles are quite common in most users (Barbosa *et al.*, 1995). In addition, estradiol (E₂) plasma levels are similar to those found during the follicular phase of the menstrual cycle ([Nilsson *et al.*, 1984](#); Luukkainen *et al.*, 1990) or higher in the case of persistent ovarian follicles (Bahamondes *et al.*, 2003). Since serum levels of E₂ are normal, use of the LNG-IUS is not expected to affect BMD; however, no studies had yet been carried out to confirm this hypothesis. The objectives of this study were, therefore, to evaluate the BMD of long-term users of the LNG-IUS and compare them with users of non-hormonal contraceptive methods as controls.

Materials and Methods

The study was conducted at the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil. The Ethical Committee of the institution approved the study, and all participants signed an informed consent form prior to admission.

The subjects were a sub-sample of a larger group of women participating in an acceptability study of the LNG-IUS (Mirena®, Schering Oy, Turku, Finland) in Brazil, who had their devices inserted between April and September, 1998 (Diaz *et al.*, 2000; Hidalgo *et al.*, 2002). At the end of the approved five-year lifespan of the device, the women were invited to retain the same device for a further two years. At the 7-year follow-up visit, the first 56 women who returned for a control evaluation were invited to participate in this study. Those who accepted were submitted to the study procedures. Three women with body mass index (BMI, kg/m²) >40 were excluded because a paired control could not be found for them. Therefore, 53 women aged 25 to 51 years of age were evaluated. The control group was composed of 53 women who had been users of the TCu380A intrauterine device (IUD) for at least the same seven years, and who were paired with the users of the LNG-IUS by age (± 1 year) and BMI (kg/m²) (± 1).

Women were excluded if they were using calcium, vitamin D, anticonvulsants, corticosteroids, thiazide diuretics or drugs for the treatment of thyroid disease. Women with chronic diseases such as diabetes mellitus, chronic renal failure, hyperthyroidism or hypothyroidism, hyperparathyroidism or hypoparathyroidism, hepatitis, cancer, or pituitary diseases were also excluded.

Definition of Variables

BMD was the dependent variable and was defined as the relationship between bone mineral content (g/cm²) and the area of the bone measured. The independent variable was the use of the LNG-IUS or IUD. The control variables included age at time

of the BMD measurement, ethnicity, number of pregnancies and deliveries, time of exclusive and partial breast-feeding, weight, height, BMI (kg/m²), duration of exercise practice, smoking habits, and patterns of coffee and alcohol consumption.

Bone Mineral Density Measurement

BMD was measured at the nondominant forearm using double X-ray absorptiometry (DXA) (DTX-200; Osteometer Meditech A/S Co., Rodovre, Denmark). The normal mean value in premenopausal women is 0.481 g/cm². Two measurements of BMD were taken in each woman: at the midshaft of the ulna (where cortical bone predominates), where the radius is 8 mm from the ulna; and at the distal radius near the articulation with the bones of the carpus (where trabecular bone predominates).

Estradiol measurement

Before performing the evaluation of BMD, a blood sample was taken from a peripheral vein. After coagulation, the serum was separated and frozen at -20°C until being assayed. E₂ levels were measured by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) using a commercial kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) with a measuring range of 5.0 – 4,300 pg/ml and interassay CV of 4.9%. All samples were measured in duplicate.

Statistical Analysis

Due to the lack of information on the BMD of users of the LNG-IUS, it was impossible to estimate sample size and for this reason, a pilot study was carried out with 53 women in each group. The comparison of demographic, anthropometric and obstetric variables and the BMD at both sections of the forearm, between the two groups of users, was performed using Student's *t*-test for matched samples, Wilcoxon signed rank test or Chi square test when appropriate (Armitage, 1971). All data are presented as mean \pm standard error of the mean (SEM).

Results

Table I shows selected sociodemographic and obstetric characteristics of the two study groups. The mean age of LNG-IUS and IUD users at the time of BMD measurement was 34.4 ± 0.9 and 34.6 ± 0.9 years, respectively. The BMI (kg/m^2) at the time of evaluation was 25.8 ± 0.5 and 25.5 ± 0.5 in the two groups of users, respectively, and there was no statistically significant difference between the two groups either for this variable or for any of the other characteristics. White women comprised 86% and 72%, while smokers made up 11% and 26% ($p < 0.047$) of users of the LNG-IUS and IUD, respectively. All women in the study group had been using the LNG-IUS for seven years, while women in the control group had been using the TCu380A IUD for a mean of 9.7 ± 2.0 years (range 7 – 17 years).

Twenty-eight out of 53 women were in amenorrhoea and the remaining 25 presented only a few episodes of spotting. E₂ levels in Mirena users measured at the same time at which BMD was evaluated were 98.2 ± 12.7 pg/ml. The BMD at the midshaft of the ulna was 0.469 ± 0.008 and 0.467 ± 0.009 and at the distal radius was 0.409 ± 0.009 and 0.411 ± 0.009 in LNG-IUS and IUD users, respectively. There were no statistically significant differences between the two groups (Table II). When the women were divided into two groups: under 35 years old or ≥ 35 years old, there were no significant differences between BMD at both section of the forearm or between users of both contraceptive methods (Table III).

Discussion

The results of our study show that long-term users of the LNG-IUS, at seven years of use, had similar BMD at the midshaft of the ulna and at the distal radius as non users matched by age and BMI (kg/m²). In addition, BMD measurements were similar to the expected values for women in the same age group as the participants (Z-score) (WHO, 1994).

It is well established that the main factor responsible for bone loss in women is hypo-oestrogenism (Bagger *et al.*, 2004). Since E₂ levels found in our study group were similar to those found during the follicular phase of the normal menstrual cycle, our results were predictable and are in agreement with previous reports showing values ranging from 100 to 400 pg/ml from insertion through 7 years of use (Luukkainen *et al.*, 1990; Nilsson *et al.*, 1984; Barbosa *et al.*, 1995; Bahamondes *et al.*, 2003). However,

since amenorrhoea is a common bleeding pattern during use of the LNG-IUS ([Ronnerdag and Odland, 1999](#)), affecting almost 60% of users at our centre at the end of the first year of use (Hidalgo *et al.*, 2002), it may pose a concern to users and physicians with respect to the potential risk to the bone health of these women.

No decrease was expected in the BMD of users of contraceptives containing LNG since this steroid, as a 19 nor-progestogen, is considered to have a beneficial effect on BMD (Petitti *et al.*, 2000), and it was postulated that at contraceptive doses LNG could inhibit bone absorption in women at reproductive ages (Volpe *et al.*, 1997). Several studies evaluating BMD in users of the LNG-releasing contraceptive implants (Norplant® or Jadelle®) reported no significant adverse effects on BMD at the lumbar spine (L 2-4), femoral neck or distal radius where trabecular bone is predominant (Naessen *et al.*, 1995; Petitti *et al.*, 2000; Bahamondes *et al.*, in press). In addition, an increment was observed in the BMD of adolescents (Cromer *et al.*, 1996) and adults at 12 months of exposure (Diaz *et al.*, 1999). These results are in agreement with the findings of the present study at both sections of the forearm.

The Norplant® implant releases LNG during the first year of use at a rate of almost 100 µg/day and decreases to a fairly constant rate that is close to 30 µg/day in the second and subsequent years up to year six of use (Robertson *et al.*, 1983; Diaz *et al.*, 1987). In comparison, the LNG-IUS releases an intrauterine dose of 20 µg/day at insertion and almost 12µg/day at seven years of use (Luukkainen *et al.*, 1990). Although the intrauterine levels of LNG were significantly higher than blood levels of users (Nilsson *et al.*, 1982), there was no evidence that these low LNG serum levels had any influence on BMD.

In LNG-IUS users of reproductive age, serum LNG concentrations reach a plateau of 0.15-0.20 µg/ml after the first few weeks post-insertion, undergoing a decline over 5 years (Luukkainen *et al.*, 1990); however, in Norplant users these blood levels remain almost double, (0.3-0.4 µg/mL) through 8 years of use (Diaz *et al.*, 1987). LNG binds to sex hormone binding globulin (SHBG) and albumin, with only 1- 2% of the total serum LNG levels representing the free steroid. Furthermore, serum LNG levels in Mirena® users correlate with SHBG levels, and serum SHBG levels do not change significantly following insertion of the LNG-IUS (Luukkainen *et al.*, 1990; Jia *et al.*, 1992).

In addition, the LNG-IUS is registered in more than 80 countries for use as endometrial protection in women using oestrogen therapy (ET) in the peri- and postmenopause (Raudaskoski *et al.*, 1995; 2002; Hampton *et al.*, 2005). Consequently, the effect of LNG on BMD is crucial, especially in these women because ET induces SHBG and could affect serum LNG levels. Oral oestrogen has a marked SHBG-inducing effect, whereas transdermal oestrogen has virtually no effect (Chetkowski *et al.*, 1986). In users of Mirena® as endometrial protection during ET in the postmenopause, plasma LNG levels range from 0.20 µg/ml (Raudaskoski *et al.*, 1995) to 0.48 µg/ml (Raudaskoski *et al.*, 2002). Therefore, the large variation in LNG concentration found in postmenopausal women using Mirena® and ET could be attributable to SHBG induction.

Although this is the first report on the effect of Mirena on BMD, we recognize that new studies need to be carried out on a larger number of cases and in different ethnic groups, to measure BMD at other sites of the skeleton (Marshall *et al.*, 1996). In addition, prospective studies to evaluate the risk of fracture, and studies of women of

various age groups including postmenopausal women are required. However, despite these limitations, it is possible to conclude that long-term users of the LNG-IUS presented similar BMD at midshaft of the ulna and at the distal radius when compared to non-users paired by age and BMI (kg/m^2).

Acknowledgements: The Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brazil provided partial financial support under Award #03/083917. We wish to thank Verônica Barros and Adriana Barros whose assistance made this study possible.

References

Armitage P. Statistical methods in medical research. 3rd ed. New York: A Halsted Press Book, John Wiley and Sons, 1971.

[Bagger YZ](#), [Tanko LB](#), [Alexandersen P](#), [Hansen HB](#), [Mollgaard A](#), [Ravn P](#), [Qvist P](#), [Kanis JA](#) and [Christiansen C](#) (2004) Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 34,728-35.

Bahamondes L, Perrotti M, Castro S, Faúndes D, Petta C and Bedone A (1999) Forearm bone density in users of Depo-Provera as a contraceptive method. *Fertil Steril* 71,849-52.

[Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L, Marchi NM, Castro S, Diaz J and Faúndes A \(2000\)](#) The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera. *Contraception* 62,23-7.

[Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA, Diaz J, Espejo-Arce X and Monteiro-Dantas C \(2003\)](#) Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. *J Reprod Med* 48,637-40.

Bahamondes L, Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, dos Santos Fernandes AM, Lui-Filho JF, Perrotti M and Petta CA (2005) A prospective study of the forearm bone density of users of Implanon® and Jadelle® contraceptive implants. *Hum Reprod*, in press.

[Barbosa I, Olsson SE, Odland V, Goncalves T and Coutinho E \(1995\)](#) Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Adv Contracept* 11,85-95.

Chetkowski R, Meldrum D, Steingold K, Randle D, Lu JK, Eggena P, [Hershman JM](#), [Alkjaersig NK](#), [Fletcher AP](#) and [Judd HL](#) (1986) Biologic effects of transdermal estradiol *N Engl J Med* 314:1615-20.

Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, Zibners L and Naumovski Z (1996) A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. *J Pediatrics* 129,671-6.

Cundy T, Evans MC, Roberts H, Wattie D, Ames R and Reid IR (1991) Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 303,13-6.

Cundy T, Cornish J, Evans M, Roberts H, Elder H and Reid I (1998) Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. *Obstet Gynecol* 92,569-73.

[Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, Petta C, Hildalgo MM and Arce XE](#) (2000) Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in Campinas, Brazil. *Contraception* 62,59-61.

Diaz S, Pavez M, Miranda P, Robertson DN, Sivin I and Croxatto HB (1982) A five-year clinical trial of levonorgestrel Silastic implants (Norplant). *Contraception* 25,447-56.

Diaz S, Pavez M, Miranda P, Johansson EDB and Croxatto HB (1987) Long-term follow-up of women treated with Norplant implants. *Contraception* 35,551-67.

Diaz S, Reyes MV, Zepeda A, Gonzalez GB, Lopez JM, Campino C and Croxatto HB (1999) Norplant implants and progesterone vaginal rings do not affect maternal bone turnover and density during lactation and after weaning. *Hum Reprod* 4:2499-505.

Gbolade B, Ellis S, Murby B, Randall S and Kirkman R (1998) Bone density in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. *BJOG* 105,790-4.

Hampton NRE, Rees MCP, Lowe DG, Rauramo I, Barlow D and Guillebaud J (2005) Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women Hum Reprod 20,2653-60.

[Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C and Petta C](#) (2002) Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. Contraception 65,129-32.

[Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M and Paavonen J](#) (2004) Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. JAMA 291,1456-63.

Jia MC, Zhou LY, Dong L and Xiao B (1992) Serum SHBG levels during normal menstrual cycle and after insertion of levonorgestrel-releasing IUD. Adv Contracept 8,33-40.

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

[Lockhat FB, Emembolu JO and Konje JC](#) (2005) The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (Levonorgestrel): A 3 year follow-up. Hum Reprod 20,789-93.

Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J (1990) Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 22,85-90.

[Marshall D, Johnell O and Wedel H \(1996\)](#) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312:1254-9.

[Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M and Petta C \(2002\)](#) Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study *Contraception* 65,325-8.

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

[Nilsson G, Haukkamaa M, Vierola H and Luukkainen T](#) (1982) Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 17,529-36.

[Nilsson CG, Lahteenmaki PL and Luukkainen T](#) (1984) Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 41,52-5.

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

Petitti DB, Piaggio G, Metha S, Cravioto MC and Meirik O (2000) Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. *Obstet Gynecol* 95,736-44.

[Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S and](#)

[Bahamondes L \(2005\)](#) Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 20,1993-8.

Raudaskoski TH, Lahti EI, Kauppila AJ, Apaja-Sarkkinen MA and Laatikainen TJ (1995) Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: Clinical and endometrial responses. *Am J Obstet Gynecol* 172,114-9.

Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, [Luotola H](#), [Pekonen F](#), [Ronni-Sivula H](#), [Timonen H](#), [Riphagen F](#) and [Laatikainen T](#) (2002) Intrauterine 10µg and 20 µg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG* 109,136-44.

Robertson DN, Sivin I, Nash HA, Braun J and Dinh J (1983) Release rates of levonorgestrel from Silastic capsules, homogeneous rods and covered rods in humans. *Contraception* 27,483-95.

[Ronnerdag M and Odland V](#) (1999) Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78,716-21.

United States Food and Drug Administration. Talk Paper Black Box Warning Added Concerning Long-Term Use of Depo-Provera Contraceptive Injection. November 17, 2004.

Volpe A, Amram A, Cagnacci A and Battaglia C (1997) Biochemical aspects of hormonal contraceptive: effects on bone metabolism. Eur J Contracept Reprod Health Care 2,123-6.

World Health Organization. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Post-Menopausal Osteoporosis: Report of a WHO Study Group. WHO, Geneva (WHO technical report series 843), 1994.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 3rd ed. Geneva, WHO, 2004.

World Health Organization WHO Statement on hormonal contraception and bone health. July, 2005.

Table I Selected demographic characteristics of users of the two contraceptive methods

Variables	Study group		<i>P</i> - value
	Mirena users (n = 53)	TCu380A IUD users (n = 53)	
Age (years)	34.2 (1.0)	34.6 (0.8)	0.175¶
Weight (kg)	64.8 (1.5)	65.0 (1.3)	0.587¶
Height (cm)	158 (0.01)	158 (0.01)	0.986¶
Body mass index (kg/m ²)	25.8 (0.5)	25.5 (0.5)	0.348¶
Number of pregnancies	2.0 (0.2)	2.1 (0.2)	0.633*
Number of deliveries	1.8 (0.1)	1.9 (0.1)	0.893*
Race (% white women)	86.8	72	0.055#
Smokers (%)	11	26	0.047#

¶Student's paired *t* test; *Wilcoxon Signed Rank test; #Chi Square test

Table II Bone mineral density according to contraceptive method use and section of the forearm

	<i>Mirena (n=51)</i>	<i>TCu380A IUD (n= 51)</i>	p-value¶
Midshaft ulna	0.469 (0.008)	0.467 (0.009)	0.8215
Distal radius	0.409 (0.009)	0.411 (0.009)	0.8367

¶Student paired *t* test

Table III Bone mineral density according to age of the women, contraceptive method use and section of the forearm

	<i>Mirena (n=51)</i>	<i>TCu380A IUD (n= 51)</i>	p-value¶
<i>Women < 35 years old (n=29)</i>			
Midshaft ulna	0.477 (0.010)	0.473 (0.010)	0.7212
Distal radius	0.428 (0.012)	0.424 (0.013)	0.3044
<i>Women \geq 35 years old (n= 24)</i>			
Midshaft ulna	0.460 (0.012)	0.461 (0.009)	0.4576
Distal radius	0.385 (0.014)	0.395 (0.011)	0.9203

¶Mann-Whitney test

4. Conclusões

- As mulheres usuárias de SIU-LNG por sete anos não apresentaram diferença significativa na densidade mineral óssea do antebraço quando comparadas a usuárias de um método contraceptivo não hormonal, controladas por idade e IMC (kg/m^2).
- As usuárias de SIU-LNG apresentaram níveis de estradiol compatíveis aos da fase folicular do ciclo de mulheres normais.

5. Referências Bibliográficas

Armitage P. **Statistical methods in medical research**. Third edition. New York: A Halsted Press Book, Ed. John Wiley and Sons; 1971.

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

Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L Marchi NM, Castro S, Diaz J. et al. The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera. **Contraception** 2000; 62:23-7.

Bahamondes L, Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Fernandes MAS, Lui-Filho JF, Perrotti M, Petta CA. A prospective study of the forearm bone density of users of Implanon® and Jadelle® contraceptive implants. **Hum Reprod** (no prelo).

Barad D, Kooperberg C, Wactawski-Wende J, Liu J, Hendrix S L, Watts NB. Prior oral contraception and postmenopausal fracture: A Women'S Health Initiative observational cohort study. **Fertil Steril** 2005; 84:374-83.

Colston KW, King RBJ, Harward J. Estrogen receptors and human bone cells: immunocytochemical studies. **J Bone Miner Res** 1989; 4:625-31.

Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, Zibners L, Naumovski Z. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. **J Pediatrics** 1996; 129:671-6.

Cundy T, Evans M, Roberts H, Wattie D, Ames R, Reid IR. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. **BMJ** 1991; 303:13-6.

[Cundy T](#), [Cornish J](#), [Roberts H](#), [Elder H](#), [Reid IR](#). Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. **Obstet Gynecol** 1998; 92:569-73.

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

De Cherney, A. Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestins on bone. **J Reprod Med** 1993; 38:1007-14.

Declaração De Helsinke III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Avaliável na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

Diaz S, Pavez M, Miranda P, Johansson, EDB, Croxatto H B. Long-term follow-up of women treated with Norplant implants. **Contraception** 1987; 35:551-67.

Diaz S, Reyes MV, Zepeda A, Gonzalez GB, Lopez JM, Campino C. *et al.* Norplant implants and progesterone vaginal rings do not affect maternal bone turnover and density during lactation and after weaning. **Hum Reprod** 1999; 4:2499-505.

Drinkwater BL, Nilson K, Chesnet CH, Bremner WJ, Shainholtz S, Southworth MB. Bone mineral content and eumenorrheic athletes. **N Engl J Med** 1984; 311:277-81.

Duursma SA, Raymakers J A, Doereboom FTJ, Scheven BAA. Estrogen and bone metabolism. **Obstet Gynecol Survey** 1991; 47:38-44.

Faúndes A, Alvarez F, Diaz J. A Latin American experience experience with levonorgestrel IUD. **Contraception** 1993; 25:149-53.

Fraser IS, Weisberg E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis in depot medroxyprogesterone acetate. **Med J Aust** 1981; (Special Suppl) 1:2-19.

Frenay M, Milano G, Formento JL, Francoual M, Moll JL Namer M. Oestrogen and progesterone receptor status in bone biopsy specimens from patients with breast cancer. **Eur J Cancer** 1991; 27:115-8.

Gallager JC, Kable WT, Golgard P. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparision with estrogen. **Am J Med** 1991; 90:171-8.

Gbolade B, Ellis S, Murby B, Randall S, Kirkman R. Bone density in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. **BJOG** 1998; 105:790-4.

Goldsmith NF, Johnston JO. Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation. **J Bone Joint Surgery** 1975; 57:657-8.

Grey AB, Cundy T F, Reid IR. Continuous combined oestrogen/progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine in post-menopausal osteoporosis. **Clin Endocrinol** 1994; 40:671-7.

Hammond CBE, Maxson WS. Current status on estrogen therapy for the menopause. **Fertil Steril** 1982; 37:5-25.

Harkins GJ, Davis GD, Dettori J, Hibbert ML, Hoyt RA. Decline in bone mineral density with stress fractures in a women on depot medroxyprogesterone acetate. A case report. **J Reprod Med** 1999; 44:309-12.

Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodeling. **J Lab Clin Med** 1978; 92:964-70.

Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. **Contraception** 2002; 65:129-32.

Jia MC, Zhou LY, Dong L, Xiao B. Serum SHBG levels during normal menstrual cycle and after insertion of levonorgestrel-releasing IUD. **Adv Contracept** 1992; 8:33-40.

Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. **N Engl J Med** 1991; 324:1105-9.

Jones P, Hardman A, Hudson A, Norgan N. Influence of brisk walking on the broadband ultrasonic attenuation of the calcaneus in previously sedentary women women aged 30-61 years. **Calcif Tissue Int** 1991;49:112-5.

Kalkwarf HJ. Hormonal and dietary regulation of changes in bone density during lactation and after weaning in women. **J Mammary Gland Biol Neoplasia** 1999; 4:319-29.

Kanders B, Lindsay R, Dempst D. Determinants of bone mass in young healthy women. In: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Riggs BL. **Proceedings**. Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. 1984. p.337-9.

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

Kaunitz AM. Long acting hormonal contraception: assessing impact on bone density, weight, and mood. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44:110-7.

Kelly PJ, Twomey L, Sambrook PN, Eisman JA. Sex differences in peak adult bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1990; 5:1169-75.

Khosla S, Riggs BL, Melton III JL. Osteoporosis clinical spectrum. In: Riggs BL, Melton III JL. (eds). **Osteoporosis: etiology, diagnosis and management**. 2nd ed., Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers; 1995. 183-204.

Klitsch M. Injectable hormones and regulatory controversy: an end to the long-running story? *Fam Plan Perspect* 1993; 25:37-40.

Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer Km, Gordon L, Bell NH. The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip, and spine in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:1247-50.

Lindsay R. The menopause: sex steroids and osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30:847-57.

Lindsay R, Tohme J, Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre and post-menopausal women. *Contraception* 1986; 34:333-40.

López JM, Gonzalez G, Reyes V, Campino C, Díaz S. Bone turnover and density in healthy women during breastfeeding and after weaning. *Osteoporos Int* 1996; 6:153-9.

Lucke MM, Meier DE, Mandeli JP, Da Costa MC, Hubbard ML, Goldsmith SJ. Radial and vertebral bone density in white and black women: evidence for racial differences in premenopausal bone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:762-70.

Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22:85-90.

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. **BMJ** 1996; 312:1254-9.

Mazess RB. On aging bone loss. **Clin Orthop** 1982; 165:239-52.

Mazess RB, Barden HS. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. **Am J Clin Nutr** 1991; 53:132-42.

Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. **J Bone Miner Res** 1993; 8:1227-33.

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

National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) 1999-2000.

National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases - National Resource Center. Osteoporosis Overview. January 2003.

[Nilsson CG, Lahteenmaki PL, Luukkainen T](#). Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. **Fertil Steril** 1984; 41:52-5.

Office of Technology Assessment, U.S. Congress. Hip Fracture Outcomes in People Age 50 and Over - Background paper, OTA-BP-H-120, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, July 1994.

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

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

Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC, Meirik O, for The WHO study of hormonal contraception and bone health. Steroid hormone contraception and bone mineral density: A cross-sectional study in an international population. **Obstet Gynecol** 2000; 95:736-44.

Prior JC, Vigna YOM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. **N Engl J Med** 1990; 323:1221-7.

Raudaskoski TH, Lahti EI, Kauppila AJ, Apaja-Sarkkinen MA And Laatikainen TJ Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: Clinical and endometrial responses. **Am J Obstet Gynecol** 1995; 172:114-9.

Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, [Luotola H](#), [Pekonen F](#), [Ronni-Sivula H](#). Et al. Intrauterine 10µg and 20µg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: Clinical, endometrial and metabolic response. **BJOG** 2002; 109:136-44.

Recker RR, Davies M, Henders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. **JAMA** 1992; 268:2403-8.

Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to post-menopausal bone loss. **N Engl J Med** 1984; 311:1273-7.

Riggs B L, Khosla S, Melton, L J. 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** 1998; 13:763-73.

Rodin A, Chapman M, Fogelman I. Bone mineral density and history of oral contraception. **Br J Fam Plann** 1991; 16:125-9.

[Ronnerdag M, Odland V](#). Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1999; 78:716-21.

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** 1999; 93:233-8.

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

Sivin I, Campodonico I, Kiriwat O, Holma P, Diaz S, Wan L. et al. The performance of levonorgestrel rod and Norplant® contraceptive implants: a 5 year randomized study. **Hum Reprod** 1998; 13:3371-8.

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

Volpe A, Amram A, Cagnacci, A, Battaglia C. Biochemical aspects of hormonal contraceptive: Effects on bone metabolism. **Eur J Contracept Reprod Health Care** 1997; 2:123-6.

World Bank World Development Reports 1993: Investing health. New York: Oxford University Press, 1993.

WHO. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Tech Rep Ser No 843. Geneva. 1994.

WHO. World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s: WHO Tech Rep Ser No 866. Geneva. 1996.

6. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Materiais e Métodos

–7.1.1. Desenho do estudo

O estudo realizado foi de corte transversal.

–7.1.2. Tamanho da amostra

Como não existem trabalhos de DMO em usuárias do SIU-LNG, realizou-se um estudo-piloto com 53 usuárias em cada grupo.

–7.1.3. Seleção das voluntárias e critérios de inclusão

Este estudo avaliou 53 usuárias de SIU-LNG por sete anos, em acompanhamento no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Estas mulheres foram as mesmas que participaram de um estudo de aceitabilidade do SIU-LNG (Mirena®, Schering Oy, Turku, Finland) no Brasil e que tiveram o dispositivo inserido entre abril e setembro de 1998 (Diaz *et al.*, 2000; Hidalgo *et al.*, 2002). Após o final do período de cinco anos, as mulheres

foram convidadas a manter o dispositivo por mais dois anos. No sétimo ano, as primeiras 56 mulheres que retornaram para controle foram convidadas para participar deste estudo. Três mulheres com IMC (kg/m^2) maior que 40 foram excluídas deste estudo por impossibilidade de pareamento. As 53 mulheres restantes foram pareadas com 53 usuárias de DIU Tcu 380A, por idade (± 1 ano) e IMC (± 1).

–7.1.4. Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo as mulheres com doenças crônicas como diabetes, insuficiência renal, hiper ou hipoparatiroidismo, hiper ou hipotireoidismo, hepatite, câncer ou doença hipofisária devido ao possível efeito na DMO.

Foram excluídas, também, as mulheres em uso de cálcio, vitamina D, anticonvulsivantes, corticosteróides, diuréticos tiazídicos ou drogas para tratamento de doenças da tireóide ou mulheres atletas.

Para elegibilidade do estudo aplicou-se uma lista verificadora que continha todos os critérios de inclusão e exclusão nas mulheres que aceitaram participar do estudo voluntariamente (Anexo2).

–7.1.5. Determinação das variáveis

- **Variáveis dependentes**

- *Densidade Mineral Óssea*

A densidade mineral óssea foi definida como a relação entre o conteúdo mineral ósseo e a área do osso avaliada, medida nas porções distal e ultradistal do antebraço não dominante.

– Estradiol

Antes da medida da DMO foi colhida amostra de sangue de veia periférica. A amostra foi coagulada, o soro foi separado e congelado no *freezer* a -20°C até os ensaios. O estradiol (E₂) foi medido pela técnica de eletroimunoluminescência utilizando-se um *kit* comercial (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) com valores de sensibilidade entre 5,0 – 4.300 pg/ml e coeficiente de variação interensaio de 4,9%. Todas as amostras foram medidas em duplicata.

▪ **Variável independente**

A variável independente foi o uso de SIU-LNG ou do DIU TCU380A.

▪ **Variáveis de controle**

- Cor: branca/não branca;
- Idade: número de anos completos no momento do estudo;
- Peso: expresso em quilogramas;
- Altura: expressa em centímetros exatos;
- Índice de massa corporal: através da determinação do peso dividido pela altura ao quadrado, definido em kg/m²
- Escolaridade: as mulheres avaliadas foram classificadas de acordo com o seguinte grau de instrução:
 - Analfabeta: nunca freqüentou a escola;
 - Primeiro grau: mulheres que freqüentaram a escola da 1ª a 8ª séries do ensino fundamental;

- Segundo grau: mulheres que freqüentaram a escola do 1^a ao 3^a ano do ensino médio;
 - Superior: mulheres que freqüentaram a universidade.
- Ocupação: atividade exercida pela mulher durante o maior tempo de sua vida;
 - Tabagismo: foi considerada tabagista a mulher que tinha o hábito de fumar por pelo menos 1 ano e que fumava ao menos um cigarro por dia;
 - Duração do hábito de fumar: expresso em número de anos que a mulher apresentou o hábito de fumar;
 - Hábito de tomar café: ingestão de pelo menos uma dose por dia (50ml/dia) há pelo menos um ano;
 - Número de cafés por dia: expresso em número de xícaras (50ml) por dia;
 - Duração do hábito de tomar café: expresso em número de anos em que a mulher tinha o hábito de tomar café;
 - Bebidas alcoólicas: ingestão de pelo menos 1 drinque/semana há pelo menos um ano;
 - Número de doses por dia: expresso em número de doses de bebida alcoólica ingerida por dia. A dose-padrão variou conforme o tipo de bebida ingerida:
 - destilado (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.

- Atividade física: avaliado se a mulher fazia alguma atividade física regular
- Lavagem de roupa manualmente: avaliado se a mulher lavava roupa manualmente;
- Menarca: idade em anos completos da primeira menstruação;
- Número de gravidezes: número total de gestações
- Número de partos: número total de partos;
- Regularidade menstrual: avaliado se a mulher apresentava ciclos menstruais regulares. Foi considerado ciclo regular de 21 a 35 dias;
- Número de filhos amamentados: número total de filhos que foram amamentados;
- Tempo de amamentação exclusiva: tempo (em meses) no qual a amamentação correspondeu a 100% da ingestão diária da criança, somado o período de cada filho;
- Tempo de amamentação parcial: tempo (em meses) no qual a amamentação correspondeu a menos de 100% da ingestão diária da criança, somado o período de cada filho.

7.1.6. Determinação da DMO

A medida da densidade mineral óssea foi feita no antebraço não dominante pela técnica de absorciometria óssea, com feixe duplo de raios-X (DXA) utilizando o densitômetro DTX-200 (Osteometer Meditech A/S Co., Rodovre, Denmark). O valor médio para mulheres na pré-menopausa é de 0,481g/cm².

Estudos prospectivos mostraram que a densidade mineral óssea medida no antebraço é fidedigna para predizer o conteúdo mineral ósseo do organismo (Johnston et al., 1991).

Duas medidas de DMO foram realizadas em cada mulher, uma na porção distal da ulna (onde há predomínio de osso cortical) e outra na porção ultradistal do rádio, na porção onde este está a 8mm da ulna, próximo à articulação com os ossos do carpo. Nesta porção do antebraço predomina o osso do tipo trabecular, ou medular, que representa 20% do total do esqueleto e que 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 paratireoideano, vitamina D e aos estrogênios (Mazess, 1982).

O aparelho de densitometria foi calibrado diariamente para determinar o local exato do antebraço em que deveriam ser feitas as medidas.



—7.1.7. Coleta e manejo dos dados

Após a aplicação da lista verificadora (Anexo 2), as mulheres que foram elegíveis para o estudo foram submetidas a um questionário, no qual se registraram as medidas de estatura, peso, IMC e densidade mineral óssea das porções distal e ultradistal do antebraço não dominante (Anexo 3).

As mulheres que preencheram os critérios de inclusão e que desejaram participar, voluntariamente, do estudo receberam todas as informações sobre o estudo e assinaram um termo de consentimento (Anexo 4). Em seguida, responderam ao questionário e tiveram suas medidas antropométricas determinadas, sendo, finalmente, submetidas à medida da DMO.

A aplicação do questionário e a determinação da DMO foram realizadas pelo investigador e por médicos e enfermeiras treinados para estes fins.

Após a coleta dos dados, todas as fichas foram cuidadosamente revisadas, procurando-se evitar erros. Após a revisão das fichas, elas foram codificadas e armazenadas em um banco de dados do programa EPI-Info. Posteriormente, realizou-se análise estatística.

—7.1.8. Análise estatística

A comparação entre os dados demográficos, antropométricos e obstétricos e a massa óssea entre os grupos foram avaliadas pelo teste t de *Student* para amostras emparelhadas, teste Wilcoxon ou qui-quadrado, quando apropriado

(Armitage, 1971). Todos os dados foram apresentados como média \pm erro-padrão da média.

—7.1.9. Aspectos éticos

As mulheres que preencheram os critérios de elegibilidade para o estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 4), previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Apenas mulheres voluntárias participaram do estudo e foi mantido sigilo sobre as informações obtidas.

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

O benefício oferecido para as mulheres que participaram foi o conhecimento da DMO. Isso pode ajudá-las a detectar alterações que pudessem estar ocorrendo precocemente e identificar as mulheres que apresentavam um maior risco de ter osteoporose no futuro. Algumas medidas profiláticas puderam, então, ser orientadas.

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

7.2. Anexo 2 – Check List

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

7.3. Anexo 3 – Ficha de Coleta de Dados

Tempo de uso em anos:		
<input type="checkbox"/> MIRENA	<input type="checkbox"/> DIU / NÃO HORMONAL	<input style="width: 100%;" type="text"/>

ANTECEDENTES PESSOAIS

Data: . . Iniciais PF Idade: anos

Raça: Branca ☐ Não branca ☐

Peso kg Altura cm IMC: ,

Instrução: ☐ Analfabeta ☐ 1º grau ☐ 2º grau ☐ Superior

Ocupação: _____

HÁBITOS DE VIDA

Você fuma?

Não ☐ Sim ☐ ⇒ Há quanto tempo? anos Quantos cigarros/dia?

Você toma café?

Não ☐ Sim ☐ ⇒ Há quanto tempo? anos Quantos cafés/dia?

Você consome bebidas alcoólicas?

Não ☐ Sim ☐ ⇒ Há quanto tempo? anos Quantas doses/dia?

Faz alguma atividade física (por ex. Ginástica)? Sim ☐ Não ☐

Lava roupas manualmente? Sim ☐ Não ☐

ANTECEDENTES GINECO OBSTÉTRICOS

Idade da menarca: anos G P A C DUM . .

Menstrua regularmente: Sim ☐ Não ☐

AMAMENTAÇÃO

Quantos filhos foram amamentados:

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

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

ANTECEDENTES PESSOAIS

Uso crônico de medicamentos: Sim ☐ _____ Não ☐

Doenças crônicas: Sim ☐ _____ Não ☐

USO ANTERIOR DE ANTICONCEPÇÃO HORMONAL

Método: AMP-D: ☐ Injetável mensal: ☐ ACO: ☐ Nenhum: ☐

Por quanto tempo: meses

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

DMO distal: g/cm²

DMO ultra-distal: g/cm²

OBSERVAÇÕES: _____

Questionário aplicado por:

DMO realizada por:

7.4. Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Escalrecido

Eu, _____, documento de identidade nº _____, fui informada que a finalidade do estudo que está sendo realizado é melhorar o conhecimento a respeito do efeito do uso anticoncepcionais injetáveis combinados mensais, e SIU-LNG, liberador de hormônio levonorgestrel sobre os ossos do corpo.

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

Fui esclarecida e informada a respeito deste estudo. Eu tenho, e terei, oportunidade de perguntar qualquer dúvida sobre o estudo e sobre a minha participação nele, e que deverá ser respondida para minha satisfação. Fui esclarecida também de que não terei nenhum benefício ou pagamento por participar deste estudo. Eu concordo em participar voluntariamente do estudo anteriormente citado. Também fui informada que a recusa em participar não trará nenhum prejuízo nos atendimentos futuros na UNICAMP.

Sei que posso contatar a pesquisadora para esclarecer dúvidas a respeito deste estudo, Enfa. Ximena Espejo, pelos telefones 3788-7087 e 3788-7158 ou no Ambulatório de Planejamento Familiar de segunda a sexta-feira das 7:00-17:00 hs.

Fui informada, também, que posso contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, através do número 3788-8936.

Assinatura da paciente

Assinatura do investigador

Testemunha

Data