

MARCOS ANTONIO PERROTTI

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES PRÉ-MENOPAUSADAS
USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA COMO
MÉTODO ANTICONCEPCIONAL**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
a obtenção do título de mestre em
Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes

UNICAMP
1995

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	I UNICAMP
V.	P420d
PROB. B7	26393
PROB.	667/96
Preço CD	R\$ 11,00
DATA	13/01/96
N.º CD	

CM-00083927-0

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

Perrotti, Marcos Antonio

P420d Densidade mineral óssea em mulheres pré-menopausadas usuárias de acetato de medroxiprogesterona como método anticoncepcional / Marcos Antonio Perrotti. Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientador: Luis Guillermo Bahamondes

Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas.

Faculdade de Ciências Médicas.

1. Densitometria. 2. Medroxiprogesterona. 3. Anticoncepcionais.

I. Bahamondes, Luis Guillermo. II. Universidade

Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título

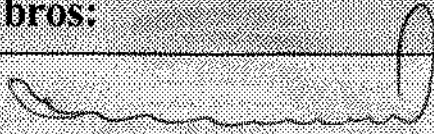
Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Aluno: Marcos Antonio Perrotti

Orientador: Luis Guillermo Bahamondes

Membros:

1.



2.



3.



4.

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

Data: 27/11/95

DEDICATÓRIA...

*Aos queridos pais e sogros, pela colaboração,
apoio e incentivo sempre constantes*

*A minha estimada esposa Maria Regina, pelo
estímulo, carinho e inspiração presentes
em todas etapas deste trabalho*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Bahamondes, um grande amigo, por todo estímulo, ajuda, confiança e precioso tempo a mim dedicados. Sem estes elementos, a realização deste trabalho seria muito difícil.

Ao Prof. Dr. Aloísio José Bedone, pelos ensinamentos durante a Residência Médica, sugestões e participação na Banca Examinadora.

Ao Prof. Dr. Nilson Roberto de Mello e ao Prof. Dr. Paulo César Giraldo, por terem aceito participar da Banca Examinadora.

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes e a Prof^a. Dr^a. Ellen Hardy, pelo estímulo e ensinamentos na área de Metodologia da Pesquisa.

Ao Prof. Dr. José Carlos Gama da Silva, pelo apoio e sugestões apresentadas.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Ceccati, pelos ensinamentos durante o Curso de Pós-Graduação.

Aos amigos, Dra. Ilza Maria Urbano Monteiro e Dr. Silval Fernando Cardoso Zabaglia, pela amizade e incentivo durante a realização deste trabalho.

Aos funcionários da ASTEC, em especial à Sueli Chaves e Fernanda Atibaia, pelo apoio na revisão final deste trabalho.

A Enfa. Sara Xavier Lima Castro, pela colaboração prestada.

As Enfs. e funcionários do Ambulatório de Reprodução Humana, pela colaboração.

SUMÁRIO

	página
RESUMO	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	8
2.1. Geral	8
2.2. Específicos	8
3. HIPÓTESES	10
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	12
4.1. Desenho do estudo	12
4.2. Seleção e critérios de inclusão	13
4.3. Critérios de exclusão	14
4.4. Tamanho da amostra	14
4.5. Definição das variáveis	15
4.6. Determinação da densidade mineral óssea	18
4.7. Questionários e fichas	20
4.8. Processamento de dados	21
4.9. Considerações éticas	22
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSSÃO	38
7. CONCLUSÕES	45
8. ANEXOS	46
9. SUMMARY	54
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

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
cm	Centímetro (s)
cm²	Centímetro (s) quadrado
DMO	Densidade Mineral Óssea
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FDA	Food and Drugs Administration
FNUAP	Fundo das Nações Unidas para Atividades de População
g	Gramma (s)
IMC	Índice de Massa Corpórea
Kg	Quilograma (s)
m	Metro (s)
m Rem	Mili-Rem
m²	Metro (s) quadrado
MAC	Método Anticoncepcional
mg	Miligramma (s)
ml	Mililitro (s)
OMS	Organização Mundial da Saúde
SEXA	Single X-ray Absortimetry
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

RESUMO

RESUMO

Devido ao aumento da expectativa de vida nos últimos anos, a osteoporose tornou-se um problema de saúde pública, sendo consenso que ela é decorrente, principalmente, de estados hipoestrogênicos. O acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) é um método anticoncepcional (MAC) usado por milhões de mulheres e um dos seus mecanismos de ação é inibir a ovulação, atuando sobre o eixo hipotálamo-hipofisário, o que leva a um certo grau de hipoestrogenismo. Visto que a relação entre o AMPD e a densidade mineral óssea (DMO) ainda não está bem esclarecida, decidiu-se realizar este estudo, tipo coorte retrospectivo, para determinar o possível efeito que este MAC poderia ter sobre a DMO em mulheres pré-menopausadas. O estudo foi realizado em 100 mulheres com idade igual ou superior a 34 anos, não menopausadas, e que, portanto, já atingiram seu pico de massa óssea. Metade destas mulheres havia usado o AMPD por pelo menos 1 ano e a outra metade não havia usado nenhum MAC hormonal por períodos superiores a cinco meses, durante toda sua vida. A análise estatística, através do teste t de Student e da Regressão Logística, mostrou que usuárias de AMPD, por um período mínimo de 1 ano, apresentam uma DMO mais baixa quando comparadas com não usuárias, sendo que este efeito não foi proporcional ao tempo de uso do AMPD. Estes achados são importantes, pois as usuárias de AMPD podem constituir um grupo de risco para osteoporose, e portanto devem ser informadas sobre esta questão. Além disso, as usuárias de AMPD que já apresentam fatores de risco para osteoporose deveriam submeter-se a uma investigação periódica, como por exemplo a densitometria óssea.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose pode ser definida como a situação clínica na qual há uma redução acentuada da massa óssea e na qual até mesmo traumas mínimos podem levar a fraturas (MAZZES, 1982; CUMMINGS et al., 1985). Quantitativamente, a osteoporose pode ser definida como o estado no qual a densidade mineral óssea (DMO) encontra-se abaixo de dois desvios-padrões da média para a mesma faixa etária (WHO, 1981; CONSENSUS CONFERENCE-OSTEOPOROSIS, 1984; NORDIN, 1987). Visto que há uma tendência secular de aumento da expectativa de vida, a osteoporose está se tornando um problema de saúde pública em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento, isto porque são gastos anualmente bilhões de dólares em todo o mundo com o tratamento de fraturas osteoporóticas ou de complicações dela decorrentes (CUMMINGS et al., 1985; CUMMINGS & BLACK, 1986).

Dado que a osteoporose é uma enfermidade crônica que praticamente não causa sintomas até a ocorrência de fraturas e não há tratamentos efetivos para ela, nas últimas décadas tem-se dado especial atenção aos seus métodos de prevenção e de diagnóstico (MAZESS, 1982; CUMMINGS & BLACK, 1986; JOHNELL, 1993). Vários estudos têm sido realizados na tentativa de elucidar outros fatores que poderiam influir sobre o metabolismo ósseo, além da idade, raça e sexo (ALOIA et al., 1985; METHA, 1993). Tem-se observado que fatores como dieta, atividade física, doenças endócrinológicas crônicas (por exemplo Diabetes mellitus,

hiperprolactinemia e hipertiroidismo) e hábitos de vida, como por exemplo tabagismo, também têm uma influência sobre o metabolismo ósseo (DRINKWATER et al., 1984; KANDERS, LINDSAY, DEMPST, 1984; ALOIA et al., 1985; JENSEN, CHRISTIANSEN, RODBRO, 1985; CUMMINGS et al., 1985; KLIBANSKI & GREESNSPAN, 1986; RAISZ, 1988; DRINKWATER, BRUEMNER, CHESNUT, 1990; MAZESS & BARDEN, 1991).

A diminuição do conteúdo mineral ósseo e a conseqüente osteoporose que ocorre com o avançar da idade é mais freqüente em mulheres. A maior ocorrência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa despertou especial interesse para a tentativa de se determinar porque estas mulheres eram mais susceptíveis à osteoporose. Uma cuidadosa avaliação realizada por ALBRIGHT, SMITH, RICHARDSON (1940), levou-os a concluir que a osteoporose era significativamente mais comum entre mulheres menopausadas e que a perda da função ovariana com o conseqüente hipoestrogenismo predispunha a esta alteração. Posteriormente, com a maior incidência de osteoporose e seus altos custos para os sistemas de saúde, o interesse por esta relação foi aumentando e sendo melhor investigado.

Numerosos estudos apontando a relação entre hipoestrogenismo e osteoporose foram surgindo (HEANEY, RECKER, SAVILLE, 1978; HAMMOND & MAXSON, 1982; MAZESS, 1982; RICHELSON et al., 1984; LINDSAY, 1987; DUURSMA et al., 1991; DE CHERNEY, 1993; GREY, CUNDY, REID, 1994) e paralelamente à isso a tecnologia de investigação da osteoporose foi sendo aprimorada. Já se sabe que a deficiência estrogênica acaba levando a desmineralização óssea e que a reposição hormonal contendo estrógenos pode prevenir a progressão da perda de massa óssea. Uma das mais fortes evidências entre hipoestrogenismo e perda de massa óssea pode ser observada em mulheres

submetidas à ooforectomia bilateral durante a vida reprodutiva, que mostram uma rápida perda de tecido ósseo evidenciado através da densitometria óssea (RICHELSON et al., 1984; LINDSAY, TOHME, KANDERS, 1986). Outra evidência que dá suporte à relação causal entre hipoestrogenismo e osteoporose é a de que a perda de massa óssea acentua-se após a menopausa, entretanto esta perda é evitada ou minimizada quando são administrados estrógenos a estas pacientes (LINDSAY, 1987; LINDSAY, 1993). Além disso, o uso de estrógenos reduz em até 50% a ocorrência de fraturas osteoporóticas em mulheres menopausadas (HUTCHINSON, POLANSKY, FEINSTEIN, 1979; WEISS et al., 1980; KREIGER et al., 1982).

Uma evidência da ação dos estrógenos sobre a massa óssea foi constatada por um estudo clínico duplo-cego controlado, no qual o grupo de mulheres menopausadas que recebeu reposição hormonal com estrógenos teve sua perda de massa óssea revertida, enquanto que no grupo de mulheres que recebeu placebo a perda de massa óssea manteve-se inalterada (MUNK-JENSEN et al., 1988). Este estudo teve o valor de ter controlado outros fatores que poderiam estar influenciando a perda de massa óssea além da reposição hormonal, como por exemplo doenças crônicas e uso de medicações.

Em uma grande revisão acerca deste tema mostrou-se que o principal efeito protetor dos estrógenos se dá por estímulo direto sobre os osteoblastos e que além disso, os estrógenos devem intermediar a ação da calcitonina e da prostaglandina E2 sobre os ossos (DUURSMA et al., 1991).

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 de estrógenos e de outros esteróides

sexuais por menor produção ovariana, decorrendo de alterações do eixo hipotálamo-hipofisário, como por exemplo estados hiperprolactinêmicos, anorexia nervosa e disgenesia gonadal. Apesar de se poder apontar algumas falhas, como por exemplo falta de controle de outros fatores que poderiam estar alterando a massa óssea, vários 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). Outra situação clínica em que se observa anovulação com um grau variável de hipoestrogenismo é a que ocorre com o uso do acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), quando é usado como método anticoncepcional (MAC) em doses de 150mg a cada três meses.

Devido a sua alta eficácia (0,0 a 1,2 por 100 mulheres/ano) (FRASER & WEINBERG, 1981; PATH, 1992; KLITSCH, 1993) e ao pequeno número de contra-indicações e efeitos colaterais, o AMPD, preparado como uma suspensão microcristalina para injeção intramuscular, é bastante usado como MAC. Utilizado como método anticoncepcional nos programas de planejamento familiar da Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 1979 e distribuído largamente com os mesmos fins pelo Fundo das Nações Unidas para Atividades de População (FNUAP), é usado em mais de 80 países nos cinco continentes, sendo que recentemente foi aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA), nos Estados Unidos (PATH, 1992; KLITSCH, 1993). Seu mecanismo de ação está baseado em inibir a ovulação, atuando no eixo hipotálamo-hipofisário, principalmente no hipotálamo (FRASER & WEISBERG, 1981; FRASER & HOLCK, 1983). Já que o AMPD inibe a secreção cíclica das gonadotrofinas (FSH e LH), então a produção de hormônios ovarianos, entre eles o estradiol, também deve estar diminuída

(JEPPSON & JOHANSSON, 1976; ORITZ, HIROI, STARCZYK, 1977; KLITSCH, 1993).

Diante das evidências apresentadas, pode-se ter a impressão de que o hipoestrogenismo induzido pelo uso de AMPD como MAC poderia acarretar em perda de tecido ósseo nas mulheres usuárias deste método. Entretanto, através da observação de que a progesterona antagonizava o efeito bloqueador dos osteoblastos induzido pela dexametasona em animais de laboratório, surgiram as primeiras evidências de que a progesterona poderia produzir um efeito direto sobre os osteoblastos e que esta ação se daria através de receptores específicos para este hormônio (PRIOR, 1990). Este mesmo estudo mostrou que as respostas dos marcadores da reabsorção óssea eram bastante similares às aquelas observadas quando se usavam estrógenos, ou seja, queda ou manutenção do cálcio sérico, queda do cálcio urinário e manutenção ou queda da excreção de hidroxiprolina urinária.

Um trabalho relativamente recente mostrou a presença de receptores para progesterona em tecido ósseo sadio, além de receptores para estrógeno (FRENAY et al., 1991). Desta forma seria razoável, e lógico, pensar que o AMPD, que é um éster da progesterona, também poderia ter uma ação no tecido ósseo, assim como se observa no caso dos estrógenos. Segundo FRASER & WEISBERG (1981), a afinidade do AMPD pelos receptores de progesterona é muito maior do que a afinidade pela progesterona natural. Se isto também fosse observado nos receptores ósseos para progesterona, o uso de AMPD também poderia levar a um ganho de massa óssea, ou pelo menos evitar a sua perda.

Um estudo realizado em ratas ooforectomizadas, para avaliar a ação da noretisterona e da progesterona natural sobre o metabolismo ósseo, mostrou que

elas não alteravam este metabolismo, enquanto que a associação entre estes fármacos e estrógenos produzia um ganho mais significativo de massa óssea do que aquele induzido pelos estrógenos usados isoladamente no mesmo modelo animal (BAIN & EDWARDS, 1993). Entretanto, além deste estudo ter sido realizado em animais que poderiam ter um metabolismo ósseo diferente dos humanos e metabolizar de maneira diferente os progestágenos usados no experimento, os animais foram submetidos à hormonoterapia por um curto tempo (60 dias).

Existem poucos trabalhos mostrando os efeitos do uso de AMPD sobre a massa óssea. Um estudo que avaliou a ação do AMPD sobre a densidade óssea foi realizado por um grupo de pesquisadores da Nova Zelândia, onde o AMPD é bastante usado como MAC (CUNDY et al., 1991). Este trabalho concluiu que mulheres usuárias de AMPD como MAC por um período de cinco anos, no mínimo, apresentavam densidade óssea com valores mais elevados do que mulheres menopausadas que nunca fizeram uso deste método, entretanto com valores de densidade óssea mais baixos que mulheres pré-menopausadas não usuárias do método. Uma falha que pode ser apontada neste estudo é a extensa faixa etária das mulheres estudadas (25 a 52 anos), que foram alocadas no grupo de pré-menopausadas, isto porque até 34 anos a mulher ainda está ganhando tecido ósseo e ainda não atingiu o pico de massa óssea, que se dá por volta de 35 anos (MAZZES, 1982). Outra falha deste estudo foi a falta de controle do antecedente do uso de outros métodos anticoncepcionais hormonais nas mulheres que serviram de controles, e este fator poderia estar atuando como uma variável confundidora.

Assumindo-se que estes valores mais baixos eram secundários à deficiência estrogênica induzida pelo AMPD, um novo estudo foi realizado nas mulheres que haviam sido incluídas no estudo anteriormente citado, mas que haviam deixado de usar o AMPD como MAC. Estas tiveram sua massa óssea

determinada por densitometria, após um ano de ter interrompido o uso de AMPD. Os autores deste estudo concluíram que estas mulheres recuperavam sua massa óssea parcialmente, pois, na época avaliada, elas apresentavam valores de densidade óssea mais baixos quando comparadas com não usuárias do método na mesma faixa etária (CUNDY et al., 1993). Neste estudo também não foi controlado o antecedente de uso de outros MAC hormonais nas mulheres que serviram de controle, além de que quando as mulheres foram avaliadas novamente tinham uma idade maior que no primeiro estudo. Então poderia ser questionado se a massa óssea em mulheres que deixaram de usar o AMPD foi realmente menor do que nas não usuárias.

Do exposto, pode-se observar que a ação do AMPD sobre a densidade mineral óssea não está suficientemente clara e que ainda restam algumas dúvidas. Portanto, para tentar determinar se o uso de AMPD por períodos prolongados produziria alguma ação sobre a densidade mineral óssea, propôs-se a realização deste estudo, tipo coorte retrospectivo, em 100 mulheres com idade acima de 34 anos e não menopausadas.

Conhecer a ação do AMPD sobre o conteúdo mineral ósseo é importante, pois, como o AMPD é um MAC bastante utilizado, caso se observe que este método anticoncepcional produz uma perda do conteúdo ósseo, as usuárias dele deveriam ser informadas a respeito. Por outro lado, caso se observe que este método anticoncepcional produz um ganho de conteúdo ósseo, ele poderia ser usado como método de escolha em mulheres acima de 34 anos com fatores de risco para osteoporose.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Determinar se o uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito como método anticoncepcional tem alguma influência sobre a densidade mineral óssea de mulheres pré-menopausadas, quando comparadas com mulheres da mesma faixa etária não usuárias deste método.

2.2. Objetivos Específicos

- 2.2.1. Determinar se mulheres pré-menopausadas que já tiveram seu pico de massa óssea atingido e que fizeram uso de AMPD por períodos mínimos de um ano têm DMO diferente de mulheres que não fizeram uso deste método anticoncepcional.
- 2.2.2. Determinar se o tempo de uso de AMPD está relacionado ao possível efeito que este método anticoncepcional pode ter sobre a DMO.
- 2.2.3. Determinar se a DMO difere conforme a região do antebraço avaliada (porções distal e ultradistal), de acordo com o uso de AMPD.

- 2.2.4.** Determinar se hábitos pessoais como tabagismo, etilismo e hábito de tomar café têm alguma influência sobre a DMO de mulheres não menopausadas, usuárias ou não de AMPD.
- 2.2.5.** Determinar se o uso crônico de medicações ou a presença de doenças crônicas podem alterar a DMO de mulheres não menopausadas, usuárias ou não usuárias de AMPD.
- 2.2.6.** Determinar se a DMO em mulheres usuárias de AMPD está associada ao índice de massa corpórea.
- 2.2.7.** Determinar se o número de filhos amamentados ou os períodos de ausência de menstruação durante a amamentação poderiam alterar a DMO nas mulheres avaliadas.

HIPÓTESES

3. HIPÓTESES

- 3.1.** Mulheres usuárias de AMPD, após 34 anos, terão uma DMO significativamente menor quando comparadas com não usuárias deste método.
- 3.2.** A massa óssea é significativamente menor em mulheres usuárias de AMPD por períodos de tempo mais prolongados, quando comparadas com usuárias deste método por períodos mais breves.
- 3.3.** A DMO varia de acordo com a região do antebraço avaliada nas usuárias de AMPD.
- 3.4.** Hábitos de vida como tabagismo, etilismo e hábito de tomar café não produzem alterações significativas sobre a DMO de mulheres pré-menopausadas, usuárias ou não usuárias de AMPD.
- 3.5.** O antecedente de uso crônico de medicações ou a presença de doenças crônicas não altera significativamente a DMO de usuárias ou não usuárias de AMPD.
- 3.6.** Mulheres usuárias de AMPD com maior índice de massa corpórea têm uma DMO significativamente mais elevada quando comparadas com mulheres de índice de massa corpórea menor.

3.7. Os períodos de ausência de menstruação de mulheres que amamentaram não têm influência significativa sobre a DMO, assim como o número de filhos amamentados, em ambos os grupos estudados.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliadas 100 mulheres com idade superior a 34 anos e pré-menopausadas atendidas no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Metade destas mulheres haviam feito uso de AMPD por período mínimo de 1 ano e não haviam usado outros métodos anticoncepcionais hormonais por períodos superiores a cinco meses, constituindo o grupo de estudo. O grupo-controle foi constituído pelas outras 50 mulheres que não haviam usado nenhum método anticoncepcional hormonal por um tempo superior a cinco meses durante sua vida. O estudo foi realizado de fevereiro de 1994 a março de 1995.

4.1. Desenho do estudo

O estudo realizado foi do tipo coorte retrospectivo.

4.2. Seleção e critérios de inclusão

As mulheres incluídas no estudo tinham idade igual ou superior a 34 anos, pois é nesta idade que o pico de massa óssea é atingido, começando a declinar logo em seguida (CUMMINGS et al., 1985; BONJOUR et al., 1991).

O grupo de casos foi constituído por mulheres que fizeram uso de AMPD como método anticoncepcional por um período mínimo de 12 meses e não haviam usado outros métodos anticoncepcionais hormonais por um tempo superior a 5 meses, durante toda sua vida reprodutiva.

O outro grupo (grupo-controle) foi constituído por mulheres que nunca haviam usado métodos anticoncepcionais hormonais ou então que haviam usado estes métodos por cinco meses como máximo, durante toda sua vida reprodutiva. Mulheres que haviam feito uso de MAC hormonais por no máximo cinco meses foram incluídas no estudo, pois nesta faixa etária seria difícil de se achar uma mulher que nunca tivesse feito uso deste tipo de MAC. Além disso, acredita-se que o uso de hormônios esteroidais por períodos inferiores a seis meses não produz efeitos sobre a massa óssea (KANDERS et al., 1984; LINDSAY et al., 1986; METHA, 1993).

Para se determinar se as mulheres preenchiam os critérios de inclusão, aplicou-se uma lista verificadora (check-list) nas mulheres que aceitaram participar voluntariamente do estudo (ANEXO 1).

4.3. Critérios de exclusão

Na tentativa de se formar grupos mais homogêneos e de se evitar variáveis confundidoras, foram excluídas do estudo mulheres que estavam amamentando ou que haviam terminado a amamentação há menos de 1 ano. A exclusão de mulheres com antecedentes de amamentação recente foi feita, pois o ato de sugar eleva os níveis plasmáticos de prolactina, ocorrendo, desta forma, anovulação e hipoestrogenismo. Estes fatores poderiam atuar como confundidores do estudo. Também foram excluídas do estudo mulheres usuárias de AMPD com idade superior a 45 anos, exceto nos casos em que estas mulheres apresentavam dosagem de FSH com níveis compatíveis com pré-menopausa.

4.4. Tamanho da amostra

Cada um dos dois grupos anteriormente citados (grupo-controle e grupo de estudo) foi composto por 50 mulheres. As informações sobre as médias e desvio-padrão de densidade óssea em mulheres normais, pré-menopausadas e não usuárias de AMPD, usadas para se estimar o tamanho da amostra, foram obtidas a partir de um estudo clínico comparativo (CUNDY et al., 1991). O esquema abaixo mostra os valores utilizados para o cálculo e o número de mulheres necessárias em cada um dos grupos.

Valor médio da densidade óssea	Desvio-padrão da densidade óssea	Diferença detectada	Nº de mulheres em cada grupo
1,269g/cm ²	0,169g/cm ²	0,11	N=50

A diferença detectada foi a diferença entre a média de densidade mineral óssea determinada em coluna lombar do grupo de referência (não usuárias de AMPD) e a densidade óssea determinada no mesmo local de usuárias deste método.

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

4.5. Definição das variáveis

4.5.1. 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 normal 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.

4.5.2. Variáveis independentes

- Idade: número de anos completos no momento do estudo.
- Escolaridade: número de anos em que frequentou a escola.
- 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: definida como pelo menos um episódio de mamada ao dia. Seu antecedente foi registrado para cada parto.
- Tempo de falta de menstruação: número de meses em que a mulher ficou sem menstruar, registrado para cada filho amamentado.
- 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 anos 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 tem 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.
- Condições mórbidas que podem afetar o metabolismo ósseo e seus respectivos tempos de evolução (em meses):
 - hepatite crônica
 - diabetes mellitus
 - hipo ou hipertiroidismo
 - hipo ou hiperparatiroidismo
 - insuficiência renal crônica
- Uso das seguintes medicações, que podem afetar o metabolismo ósseo, expresso em meses de uso:
 - anticonvulsivantes
 - drogas usadas para tratar hipo ou hipertiroidismo
 - diuréticos tiazídicos
 - corticosteróides
 - cálcio
 - vitamina D

- Uso de AMPD: foi expresso como número de meses totais em que a mulher fez uso do método. Considerou-se um ano de uso de AMPD após a aplicação da 5ª dose.
- Uso de outros MAC hormonais (anticoncepcional oral, implantes NORPLANT[®], Perlutan[®] e Cyclofem[®]) por períodos inferiores a cinco meses, expresso em número de meses.

4.6. 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 predizer 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 estrógenos (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 deve ser feita a medida. A medida de densidade mineral óssea na porção distal é 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.

4.6.1. 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 e Controle das Doenças Materno-Infantis de Campinas) pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

4.7. 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 2). A elegibilidade das mulheres para o estudo, como já se mencionou, foi avaliada por meio de um breve questionário (ANEXO 1). A aplicação do questionário e a determinação da massa óssea, assim como as medidas de massa óssea, 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, após terem recebido informações sobre o estudo. Em seguida, responderam ao questionário, tiveram suas medidas antropométricas determinadas e, finalmente, submeteram-se à medida da densidade mineral óssea.

4.8. 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).

4.8.1. 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 (ARMITAGE, 1971). 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 (ARMITAGE, 1971).

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 (ARMITAGE, 1971). Nos casos em que os grupos não eram homogêneos, a análise estatística foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis (SIEGEL, 1975).

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).

4.9. 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 confidencialmente. Os dados e as informações obtidos foram mantidos em 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.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

A maioria das mulheres incluídas no estudo era de cor branca, 70% do grupo de estudo e 74% do grupo-controle, sendo que não houve diferenças significativas entre os dois grupos.

As usuárias de AMPD apresentavam a idade média significativamente mais elevada em relação ao grupo-controle. O número médio de anos de escolaridade no grupo de não usuárias de AMPD foi praticamente duas vezes maior que o observado entre as mulheres usuárias deste método. Embora esta diferença estivesse bastante próxima, ela não foi estatisticamente significativa (Tabela 1).

Tabela 1
Idade e escolaridade das mulheres avaliadas, de acordo com o uso de AMPD

Variáveis	Grupo de estudo		Grupo-Controle		p*
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	
Idade (anos)	40,6	4,7	38,7	3,7	0,02
Escolaridade (anos)	3,7	3,0	6,8	5,7	0,06

* Teste t de Student

Quando feita a distribuição percentual por faixa etária, pôde-se observar que esta distribuição é mais homogênea no grupo de estudo, enquanto que há uma maior concentração (mais da metade) de mulheres na faixa etária compreendida entre 34 e 38 anos no grupo-controle (Tabela 2).

Tabela 2
Distribuição percentual, por faixa etária, das mulheres estudadas, de acordo com o uso de AMPD

Idade (anos)	Grupo de estudo		Grupo-Controle	
	N	%	N	%
34 a 38	17	34	28	56
39 a 42	16	32	14	28
≥ 43	17	34	8	16

O peso médio das mulheres do grupo de casos foi significativamente mais elevado do que no grupo controle, sendo que os valores médios de estatura foram praticamente iguais em ambos os grupos (Tabela 3). Em consequência, encontrou-se um índice de massa corpórea (compatível com sobrepeso) superior no grupo de usuárias de AMPD, que também foi estatisticamente significativo.

Tabela 3
Características antropométricas de acordo com o uso de AMPD

Variáveis	Grupo de estudo		Grupo-Controle		p*
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	
Peso (Kg)	65,5	10,9	61,1	10,7	0,04
Estatura (m)	1,55	0,06	1,56	0,07	0,65
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	27,2	5,1	25,3	4,6	0,04

* Teste t de Student

Com relação aos antecedentes gineco-obstétricos das mulheres de ambos os grupos, observaram-se apenas valores significativamente mais elevados com relação ao número de gestações e abortos nas usuárias de AMPD (Tabela 4).

Tabela 4

Antecedentes gineco-obstétricos de acordo com o uso de AMPD

Variáveis	Grupo de estudo		Grupo-Controle		p*
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	
Idade da menarca (anos)	12,9	1,6	12,8	1,6	0,80
Número de gestações	3,6	2,3	2,6	1,9	0,01
Número de partos	2,8	1,7	2,3	1,7	0,11
Número de abortos	0,8	1,5	0,3	0,6	0,03

* Teste t de Student

A densidade mineral óssea (DMO) avaliada na porção distal do antebraço foi inferior no grupo de usuárias de AMPD, entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. Por outro lado, quando se realizou a mesma medida na porção ultradistal do antebraço, a DMO foi significativamente menor no grupo de estudo ($p < 0,05$). Com relação ao conteúdo mineral ósseo (CMO), medido em ambas as porções do antebraço, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados (Tabela 5).

Tabela 5

Densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO) de acordo com o uso de AMPD e o local do antebraço avaliado

Variáveis	Grupo de estudo		Grupo-Controle		p*
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	
DMO (g/cm ²) porção distal	0,460	0,051	0,472	0,046	0,23
DMO (g/cm ²) porção ultradistal	0,366	0,046	0,390	0,044	0,01
CMO (g/cm) porção distal	3,033	0,384	3,056	0,359	0,75
CMO (g/cm) porção ultradistal	1,582	0,305	1,727	0,474	0,07

* Teste t de Student

Pôde-se observar uma discreta redução da DMO e da CMO em ambas as porções do antebraço avaliadas, de acordo com o tempo de uso de AMPD. Entretanto, estas diferenças não foram significativas (Tabela 6).

Tabela 6

Densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO) de acordo com o tempo de uso de AMPD e o local do antebraço avaliado

Variáveis	Tempo de uso de AMPD (anos)						p*
	≤ 2		> 2 e ≤ 5		> 5		
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	
DMO (g/cm ²) porção distal	0,463	0,059	0,458	0,055	0,458	0,041	0,96
DMO (g/cm ²) porção ultradistal	0,367	0,055	0,365	0,038	0,363	0,050	0,98
CMO (g/cm) porção distal	3,079	0,381	3,018	0,427	3,007	0,349	0,86
CMO (g/cm) porção ultradistal	1,640	0,337	1,572	0,318	1,540	0,269	0,68
N	15		20		15		

* Teste t de Student

Observou-se uma certa tendência da densidade mineral óssea do conteúdo mineral ósseo estarem mais reduzidos quando as idades eram mais avançadas, em ambas as porções do antebraço avaliadas. Entretanto, estes valores não foram estatisticamente significativos (Tabela 7).

Tabela 7

Densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO) de acordo com a faixa etária em usuárias de AMPD

Variáveis	Idade (anos)						p*
	34 - 38		39 - 42		≥ 43		
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	
DMO (g/cm ²) porção distal	0,465	0,052	0,461	0,036	0,454	0,065	0,84
DMO (g/cm ²) porção ultradistal	0,370	0,036	0,368	0,059	0,362	0,044	0,87
CMO (g/cm) porção distal	3,153	0,330	3,000	0,354	2,945	0,330	0,26
CMO (g/cm) porção ultradistal	1,620	0,321	1,609	0,342	1,516	0,256	0,58
N	17		16		17		

* Teste t de Student

Analisando-se hábitos de vida que, segundo a literatura, poderiam alterar o metabolismo ósseo, como por exemplo tabagismo e hábito de tomar café, observou-se que a DMO medida na porção distal do antebraço mostrou-se mais baixa nas mulheres que apresentavam estes antecedentes, quando comparadas com mulheres que não os apresentavam, em ambos os grupos estudados. Pôde-se observar que estas diferenças foram mais acentuadas em relação ao uso de bebidas alcoólicas no grupo-controle, embora estas diferenças não fossem estatisticamente significativas (Tabela 8).

Tabela 8

Densidade mineral óssea (DMO), na porção distal do antebraço, de acordo com a presença de hábitos de vida e de acordo com o uso de AMPD

Variáveis		Grupo de estudo			Grupo-Controle		
		N	\bar{X}	p*	N	\bar{X}	p*
Tabagismo	SIM	19	0,451	0,63	16	0,463	0,60
	NÃO	31	0,465		34	0,475	
Uso de bebidas alcoólicas	SIM	7	0,450	0,61	14	0,452	0,06
	NÃO	43	0,461		36	0,479	
Hábito de tomar café	SIM	43	0,458	0,62	41	0,470	0,92
	NÃO	7	0,469		9	0,472	

* Teste t de Student ou Teste de Kruskal-Wallis

Quando realizada a medida da DMO na porção ultradistal do antebraço, pôde-se observar que tabagistas e usuárias regulares de bebidas alcoólicas apresentaram valores relativamente mais baixos em ambos os grupos estudados, valores que não chegaram a atingir significância estatística, assim como se observou na porção distal. Mulheres que tinham o hábito de tomar café apresentaram DMO discretamente superior quando comparadas com as mulheres que não tinham este hábito. Entretanto, esta diferença também não se mostrou significativa (Tabela 9).

Tabela 9

Densidade mineral óssea (DMO), na porção ultradistal do antebraço, de acordo com a presença de hábitos de vida e de acordo com o uso de AMPD

Variáveis		Grupo de estudo			Grupo-Controle		
		N	\bar{X}	p*	N	\bar{X}	p*
Tabagismo	SIM	19	0,356	0,23	16	0,377	0,15
	NÃO	31	0,372		34	0,396	
Uso de bebidas alcoólicas	SIM	07	0,365	0,91	14	0,384	0,56
	NÃO	43	0,367		36	0,392	
Hábito de tomar café	SIM	43	0,368	0,61	41	0,394	0,57
	NÃO	07	0,358		09	0,379	

* Teste t de Student ou Teste de Kruskal-Wallis

Comparando-se a DMO medida na porção distal do antebraço de mulheres que apresentavam doenças que poderiam alterar o metabolismo ósseo com mulheres que não as apresentavam, verificou-se que no grupo de estudo a DMO foi mais elevada em mulheres que apresentavam estas doenças. Por outro lado, no grupo-controle a DMO, medida no mesmo local do antebraço, foi mais baixa em mulheres que apresentavam estas doenças. As diferenças observadas em ambos os grupos não foram estatisticamente significativas. A DMO medida na porção distal do antebraço mostrou-se mais elevada em usuárias de medicações que, segundo a literatura correlata, poderiam causar uma redução da DMO, quando comparadas com não usuárias destas medicações, em ambos os grupos estudados. A DMO, em ambos os grupos estudados, foi discretamente superior em mulheres com uso prévio de métodos anticoncepcionais hormonais. Entretanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 10).

Tabela 10

Densidade mineral óssea (DMO), na porção distal do antebraço, de acordo com a presença de antecedentes pessoais e conforme o uso de AMPD

Variáveis		Grupo de estudo			Grupo-Controle		
		N	\bar{X}	p*	N	\bar{X}	p*
Doenças	SIM	2	0,492	0,61	3	0,448	0,61
	NÃO	48	0,458		47	0,473	
Uso de medicações	SIM	10	0,483	0,10	4	0,474	0,54
	NÃO	40	0,454		46	0,459	
Uso prévio de MAC hormonais	SIM	33	0,460	0,97	18	0,479	0,57
	NÃO	17	0,459		32	0,467	

* Teste t de Student ou Teste de Kruskal-Wallis

A densidade mineral óssea medida na porção ultradistal do antebraço, na presença de doenças que poderiam diminuir a densidade mineral óssea, apenas mostrou um menor valor em não usuárias de AMPD, mas também não se mostrou significativo. Com relação ao uso de medicações que, segundo a literatura causariam uma perda de massa óssea, não se observou este efeito, muito pelo contrário, as usuárias destas medicações mostraram uma DMO média discretamente mais elevada em ambos os grupos, diferença que também não foi estatisticamente significativa. Quando considerado o uso prévio de métodos anticoncepcionais hormonais por curtos períodos de tempo, observou-se que esta variável também não alterou significativamente a DMO (Tabela 11).

Tabela 11

Densidade mineral óssea (DMO) da porção ultradistal do antebraço de acordo com a presença de antecedentes pessoais e conforme o uso de AMPD

Variáveis		Grupo de estudo			Grupo-Controle		
		N	\bar{X}	p*	N	\bar{X}	p*
Doenças	SIM	2	0,390	0,51	3	0,371	0,53
	NÃO	48	0,365		47	0,391	
Uso de medicações	SIM	10	0,387	0,11	4	0,394	0,87
	NÃO	40	0,361		46	0,391	
Uso prévio de MAC hormonais	SIM	33	0,368	0,74	18	0,386	0,62
	NÃO	17	0,363		32	0,342	

* Teste t de Student ou Teste de Kruskal-Wallis

De acordo com o número de filhos amamentados, observou-se uma certa tendência de valores médios de DMO mais elevados quanto maior o número de filhos amamentados, tanto em usuárias de AMPD como nas não usuárias. Estas diferenças foram observadas em ambas as porções do antebraço avaliado e não foram estatisticamente significativas (Tabela 12).

Tabela 12

Densidade mineral óssea (DMO) de acordo com o número de filhos amamentados e com o uso de AMPD

		Número de filhos amamentados						p*
		1		2		≥ 3		
		N	\bar{X}	N	\bar{X}	N	\bar{X}	
Grupo de estudo	Porção distal	12	0,449	15	0,456	17	0,470	0,58
	Porção ultradistal	12	0,346	15	0,365	17	0,375	0,25
Grupo-Controle	Porção distal	13	0,455	17	0,477	12	0,485	0,27
	Porção ultradistal	13	0,381	17	0,394	12	0,396	0,90

* Teste t de Student

Verificou-se uma certa tendência a menores valores médios de DMO quando os períodos de ausência de menstruação foram superiores a seis meses, tanto em usuárias como não usuárias de AMPD, em ambas as porções do antebraço avaliado. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 13).

Tabela 13

Densidade mineral óssea de acordo com a ausência de menstruação, durante os períodos de amamentação e de acordo com o uso de AMPD

		Tempo total de ausência de menstruação				p*
		até 6 meses		mais de 6 meses		
		N	\bar{X}	N	\bar{X}	
Grupo de estudo	Porção distal	24	0,460	20	0,458	0,90
	Porção ultradistal	24	0,371	20	0,357	0,45
Grupo-Controle	Porção distal	28	0,473	14	0,472	0,97
	Porção ultradistal	28	0,391	14	0,380	0,73

* Teste t de Student

Classificando-se as mulheres estudadas de acordo com o índice de massa corpórea (IMC), pode-se observar que as mulheres com IMC compatível com obesidade (IMC >30) apresentam uma BMD, assim como um CMO, mais elevados do que quando comparadas com mulheres com IMC normal (IMC até25) e com IMC compatível com sobrepeso (IMC > 25 e ≤ 30). Os aumentos da DMO e do CMO são progressivos a partir dos IMC com valores normais. Todavia, não se observaram diferenças significativas em nenhum dos grupos estudados (Tabela 14).

Tabela 14

Densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO) do antebraço, de acordo com o índice de massa corpórea, em usuárias de AMPD

	Índice de massa corpórea (Kg/m ²)						p*
	até 25		> 25 e ≤ 30		> 30		
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	
DMO (g/cm ²) distal	0,444	0,034	0,458	0,059	0,485	0,049	0,13
DMO (g/cm ²) ultradistal	0,349	0,034	0,371	0,053	0,371	0,042	0,20
CMO (g/cm) distal	2,948	0,376	3,015	0,422	3,015	0,314	0,28
CMO (g/cm) ultradistal	1,478	0,353	1,638	0,259	1,638	0,327	0,30
N	15		24		30		

* Teste t de Student

Quando realizada a análise de regressão linear múltipla que avaliou a possível relação entre as variáveis independentes sobre a DMO na porção distal do antebraço, a maior escolaridade e a idade da menarca mais precoce tiveram uma associação estatisticamente significativa (Tabela 15).

Tabela 15
Variáveis associadas com a densidade mineral óssea na porção distal do antebraço (n=100)

Variável	Coefficiente	E.P. Coeficiente	p
Escolaridade	-0,026	0,001	0,010
Idade da menarca	0,059	0,002	0,045
Constante	0,403	0,038	<0,001

Por outro lado, a análise de regressão linear múltipla mostrou que o uso de AMPD, o menor peso corporal e a idade da menarca mais tardia tiveram uma associação estatisticamente significativa com valores médios mais baixos de DMO medidos na porção ultradistal do antebraço (Tabela 16).

Tabela 16
Variáveis associadas com a densidade mineral óssea na porção ultradistal do antebraço (n=100)

Variável	Coefficiente	E.P. coeficiente	p
Uso de AMPD	-0,027	0,086	0,001
Peso	0,001	0,004	0,002
Idade da menarca	0,062	0,002	0,018
Constante	0,238	0,040	<0,001

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Nossos resultados indicam que o uso de AMPD, por períodos prolongados em mulheres acima de 34 anos, que já tiveram seu pico de massa óssea atingido, pode levar a uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO). Mulheres que usaram o AMPD, por períodos iguais ou superiores a 1 ano, exibiram uma DMO e um conteúdo mineral ósseo mais baixos do que não usuárias deste método, na mesma faixa etária. Isto foi observado em ambas as porções do antebraço estudado, sendo mais evidente na porção ultradistal, onde predomina o osso do tipo trabecular, que é mais sensível às alterações metabólicas em relação ao osso do tipo cortical. A princípio, poderíamos ter a impressão de que a DMO mais baixa na porção ultradistal do antebraço das mulheres do grupo de estudo fosse consequência da idade, já que este grupo apresentava média de idade maior. Entretanto, o modelo de regressão linear múltipla mostrou que o uso de AMPD estava associado de maneira negativa com a DMO na porção ultradistal do antebraço, enquanto que a variável idade não se associou com os valores de DMO.

Assim, como já foi mencionado, está bem estabelecido que a diminuição da função ovariana e a consequente diminuição da produção de estrógenos induz uma ativação do "turn-over" ósseo, que acaba levando à diminuição da DMO (LINDSAY et al., 1980; ALOIA et al., 1985; MUNK-JENSEN et al., 1988; JOHNSTON

et al., 1991; PRIOR et al., 1994; GAMBACCIANI et al., 1994). Portanto, é muito provável que a supressão da função ovulatória com a conseqüente queda da produção de estrógenos, causada pelo AMPD (FRASER & WEISBERG, 1981; FRASER & HOLCK, 1983), seja o principal mecanismo pelo qual mulheres usuárias deste método apresentariam uma menor DMO do que as não usuárias.

Esses achados estariam de acordo com outros estudos que verificaram que mulheres pré-menopausadas, que apresentavam menor disponibilidade plasmática de estrógenos, como por exemplo mulheres com ciclos menstruais oligo/amenorréicos e tabagistas, tinham uma DMO mais baixa do que mulheres que não apresentavam estes fatores (CANN et al., 1984; DRINKWATER et al., 1990; MAZESS, 1982; MAZESS & BARDEN, 1991).

Entretanto, outros pesquisadores (LOBO et al., 1984) observaram que mulheres menopausadas, que usaram injeções mensais de 150mg de AMPD durante três meses, apresentaram uma menor perda óssea, avaliada por marcadores urinários (cálcio e hidroxiprolina). Neste caso, a redução de perda óssea foi da mesma magnitude que aquela observada quando se faz uso diário de estrogênios conjugados na dose de 0,625mg ao dia. Apesar destes resultados parecem contraditórios aos nossos achados, deve-se levar em conta que o estudo de LOBO et al. (1984) foi realizado com mulheres menopausadas e que, portanto, já apresentavam uma deficiência estrogênica estabelecida, que deve ser diferente do hipoestrogenismo induzido pelo uso de AMPD em mulheres pré-menopausadas. Além disso, o conteúdo mineral ósseo não foi determinado, sendo apenas estimado que o uso de AMPD levava à redução da perda óssea baseando-se em marcadores urinários do metabolismo ósseo.

Outro estudo mostrou que mulheres que usaram acetato de medroxiprogesterona (AMP) por via oral, por 1 ano, apresentaram um incremento significativo da densidade mineral óssea quando comparadas com mulheres que não usaram este medicamento (PRIOR et al., 1994). Este estudo foi realizado em mulheres pré-menopausadas que mostravam ciclos menstruais oligo/amenorréicos, que usaram o AMP por via oral, na 2ª fase do ciclo menstrual por um período de dez dias. Uma possível explicação para estes achados seria que estas mulheres, ao contrário do que ocorre em usuárias de AMPD, não apresentavam um hipoestrogenismo, já que os níveis séricos de estradiol eram bastante semelhantes aos de mulheres eumenorréicas da mesma faixa etária. Portanto, as alterações do conteúdo mineral ósseo estariam mais relacionadas à duração menor da fase lútea ou à anovulação crônica, o que deveria ser revertido pelo uso de AMP.

Ao contrário do que se esperava, a redução da DMO em mulheres usuárias de AMPD por 1 ano ou mais não esteve relacionada ao tempo de uso do método, nem mesmo quando a mulher usou este método por períodos superiores a cinco anos. Isto poderia ser explicado pelo pequeno número de mulheres estudadas que haviam usado o AMPD por períodos prolongados, já que o desenho do estudo não pretendia realizar a avaliação do efeito do tempo de uso do AMPD sobre a DMO nas mulheres estudadas. Outro ponto que deve ser relevado nesta análise é que o hipoestrogenismo induzido pelo AMPD não é absoluto, o que pode ser comprovado pela observação de que, 60 a 70 dias após o uso da injeção de 150mg de AMPD, há uma elevação gradual dos níveis circulantes de estradiol, comprovado pelas biópsias de endométrio deste período, que exibem padrão proliferativo com sinais de forte ação progestacional (FRASER & WEISBERG, 1981).

Até o presente momento, a avaliação do efeito do uso de AMPD não havia sido aplicada em mulheres que haviam atingido seu pico de massa óssea e que não

eram menopausadas. Trabalhos mostrando uma menor densidade óssea decorrente do uso de AMPD já foram publicados (CUNDY et al., 1991), mas as mulheres estudadas apresentavam uma faixa etária bastante ampla. Além disso, não foram controladas variáveis confundidoras que poderiam estar atuando sobre a massa óssea.

Achamos importante destacar um resultado inesperado de nosso estudo, revelado pela análise de regressão logística, que foi a influência positiva da idade da menarca mais precoce sobre a DMO das porções distal e ultradistal do antebraço avaliado. Ainda que inesperados, estes resultados estão de acordo com vários estudos que mostraram que, quanto mais precoce a idade da menarca, maior a densidade óssea da mulher adulta e menor o risco de se desenvolver osteoporose na menopausa (VAN-HEMERT et al., 1990; BONJOUR et al., 1991; ARMAMENTO-VILLAREAL et al., 1992; RIBOT et al., 1992). Uma explicação plausível para estes achados seria a de que, quanto mais precoce a idade da menarca, o esqueleto estaria sendo exposto mais precocemente aos efeitos benéficos dos estrógenos sobre os ossos (ARMAMENTO-VILLAREAL et al., 1992).

Após a realização do nosso estudo, observamos que a redução da densidade mineral óssea em mulheres que atingiram seu pico de massa óssea não foi significativamente modificada por fatores que tinham sido descritos na literatura como modificadores da DMO (RIGGS & MELTON, 1986; LIEL et al., 1988; MAZESS & BARDEN, 1991) e que foram controlados em nosso estudo, como por exemplo os hábitos de fumar e de tomar café, doenças crônicas e uso de certas medicações. Uma possível explicação para isto seria a de que os grupos formados por mulheres que apresentavam estas variáveis eram muito pequenos ou, então, porque o desenho de nosso estudo não foi feito para se determinar o efeito destas variáveis sobre a DMO.

Além disso, também observamos que nem o número de filhos amamentados e nem os seus respectivos períodos de ausência de menstruação modificaram de maneira significativa a DMO das porções distal e ultradistal do antebraço em nenhum dos grupos estudados, o que está em concordância com resultados semelhantes observados por HAYSLIP et al. (1989) e, mais recentemente, por ARMAMENTO-VILLAREAL et al. (1992). Por outro lado, um estudo realizado para explorar a ação da amamentação sobre a densidade óssea mostrou que as mulheres que amamentaram por pelo menos duas semanas apresentaram densidade óssea mais baixa, medida na porção distal do rádio, quando comparadas com mulheres que nunca amamentaram (GOLDSMITH & JOHNSTON, 1975). Este estudo também verificou que este *deficit* é tanto maior quanto maior for o período de amamentação. Contudo, pode-se questionar se este efeito observado foi decorrente das mulheres nunca amamentarem ou nunca engravidarem, pois o grupo-controle era constituído exclusivamente por mulheres nuligestas. Outro estudo, realizado em mulheres menopausadas, também mostrou que mulheres que amamentaram por longos períodos (acima de 1 ano) tinham um maior risco de desenvolver fraturas osteoporóticas (VAN-HEMERT et al., 1990). Neste caso, também fica difícil de se estabelecer uma relação entre estes achados e os resultados de nosso estudo, pois este trabalho foi realizado em mulheres que já estavam menopausadas.

Apesar da técnica para a determinação de massa óssea utilizada em nosso estudo apresentar uma boa precisão (1 a 3% de erro) e a porção ultradistal do antebraço ser um local bastante sensível às influências metabólicas (MAZESS, 1982; NILAS et al., 1986; NILAS et al., 1987; JOHNSTON et al., 1991; HASSAGER & CHRISTIANSEN, 1993), poderíamos questionar nossos resultados pela falta de realização concomitante de outros exames indicadores do metabolismo ósseo do

organismo; por exemplo, a depuração plasmática de hidroxiprolina ou a medida de densidade óssea por técnicas mais sofisticadas e em outros locais do organismo com maiores proporções de osso do tipo trabecular, como vértebras lombares e/ou colo do fêmur. Contudo, consideramos que talvez isto não permitiria achar resultados diferentes dos encontrados por nós com relação à massa óssea e AMPD, pois, mesmo a técnica usada para determinação da DMO sendo menos sensível, ela é bastante específica. Talvez com estes marcadores e com a DMO determinada nestes locais por técnicas mais sensíveis poderíamos achar diferenças mais discretas, possivelmente causadas pelos fatores que influenciam o conteúdo mineral ósseo (como por exemplo hábito de tomar café, tabagismo, uso de medicações, etilismo) e que não foram detectadas pelo nosso estudo.

Acreditamos, portanto, no valor dos resultados de nosso estudo e na sua importância. Após a observação de nossos resultados, as usuárias de AMPD como método anticoncepcional deveriam ser informadas de que poderiam apresentar uma maior probabilidade de ter uma densidade óssea menor do que as não usuárias deste método, após 1 ano de uso. Além disso, as usuárias de AMPD que apresentassem fatores de risco para osteoporose, como por exemplo caucasianas de baixa estatura, massa corporal menor e com antecedente familiar de osteoporose, deveriam ser regularmente submetidas a uma investigação para osteoporose.

Apesar da consistência dos nossos resultados, para se demonstrar que o uso de AMPD realmente constitui um fator de risco para diminuição da DMO e que conseqüentemente poderia levar à osteoporose, deveria ser realizado um estudo clínico prospectivo controlado em um maior número de mulheres, no qual a densidade mineral óssea e marcadores do metabolismo ósseo fossem determinados antes do uso de AMPD e após cada ano de uso.

Embora o número de casos do estudo tenha sido calculado previamente, para obter resultados estatisticamente significativos, deveria-se conduzir outro estudo similar com um maior número de mulheres. Isto permitiria que, além de se dividir os grupos entre usuárias e não usuárias de AMPD, possibilitaria que os subgrupos de mulheres fossem maiores, tais como portadoras de doenças, usuárias de algum tipo de medicação, etc. Desta forma, seria possível controlar melhor estas variáveis que sabemos que podem influenciar a DMO.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- 7.1. Mulheres pré-menopausadas, que já tiveram seu pico de massa óssea atingido, apresentaram uma densidade mineral óssea menor após o uso de AMPD por períodos iguais ou superiores a 1 ano, quando comparadas com não usuárias deste método.
- 7.2. Não houve uma diminuição da DMO proporcional ao tempo de uso de AMPD.
- 7.3. As alterações da DMO só foram notadas na porção ultradistal do antebraço de usuárias de AMPD.
- 7.4. Não houve associação entre hábitos de vida, como tabagismo, etilismo e hábito de tomar café e DMO, nas mulheres avaliadas, tanto em usuárias de AMPD como em não usuárias deste método anticoncepcional.
- 7.5. Não se observou uma relação entre o uso crônico de medicações e de doenças crônicas com a DMO nas mulheres estudadas.
- 7.6. Não houve uma associação entre os índices de massa corpórea e a densidade mineral óssea em usuárias de AMPD.
- 7.7. O número de filhos amamentados e os períodos de ausência de menstruação durante a amamentação não tiveram relação com a DMO, em nenhum dos dois grupos avaliados em nosso estudo.

ANEXOS

ANEXO 1

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES PRÉ-MENOPAUSADAS USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO COMO MÉTODO ANTICONCEPCIONAL

"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 menos de 34 anos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Atualmente está amamentando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Você amamentou nos últimos seis meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. A paciente faz uso regular, ou fez uso por período igual ou superior a seis meses, de algum dos seguintes anticoncepcionais hormonais:

	SIM	NÃO
a) Anticoncepcional oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) NORPLANT®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Perlutan®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Cyclofem®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	SIM	NÃO
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Nome do entrevistador _____	
Assinatura _____	Data ___/___/___

7. Costuma tomar café: 1= sim 2= não **se não, passe para Q8**

7.1. Tempo anos

7.2. Xícaras/dia

8. Faz uso de bebida alcoólica: 1= sim 2= não **se não, passe para Q9**

8.1. Tempo anos

8.2. Qual bebida : _____

8.3. Dose/semana

9. Apresenta ou apresentou alguma das seguintes doenças:

9.1. hepatite crônica 1= sim 2= não evolução anos

9.2. diabetes mellitus 1= sim 2= não evolução anos

9.3. hipertiroidismo 1= sim 2= não evolução anos

9.4. hipotiroidismo 1= sim 2= não evolução anos

9.5. hiperparatiroidismo 1= sim 2= não evolução anos

9.6. hipoparatiroidismo 1= sim 2= não evolução anos

9.7. insuficiência renal crônica 1= sim 2= não evolução anos

10. Usa ou usou alguma das seguintes medicações:

10.1. anticonvulsivantes 1= sim 2= não uso por meses

10.2. drogas p/a trat. hipotiroidismo 1= sim 2= não uso por meses

10.3. diuréticos tiazídicos 1= sim 2= não uso por meses

10.4. cálcio 1= sim 2= não uso por meses

10.5. corticosteróides 1= sim 2= não uso por meses

10.6. vitamina D 1= sim 2= não uso por meses

11. Usa ou usou algum dos seguintes métodos anticoncepcionais

- 11.1. Pílula 1= sim 2= não tempo de uso meses
- 11.2. NORPLANT® 1= sim 2= não tempo de uso meses
- 11.3. Perlutan® ou Cycloferm® 1= sim 2= não tempo de uso meses
- 11.4. Depoprovera® 1= sim 2= não tempo de uso meses

EXAMES

1. Peso Kg
2. Estatura cm
3. Índice de massa corpórea: Kg/m²
4. Densidade Óssea
- 4.1. Porção distal mg/cm²
- 4.2. Porção ultradistal mg/cm²

ANEXO 3

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES PRÉ-MENOPAUSADAS USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA COMO MÉTODO ANTICONCEPCIONAL

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 do acetato de medroxiprogesterona (Depoprovera®), como método anticoncepcional, tem algum efeito sobre os ossos.

Apesar do acetato de medroxiprogesterona (Depoprovera®) ser usado como método anticoncepcional por milhões de mulheres em todo o mundo, ainda não se sabe se ele faz os ossos do corpo mais fortes, mais fracos ou então se não causa nenhum efeito. Isto é importante para poder ajudar as mulheres a escolherem o melhor método anticoncepcional e, além disso, para saber se mulheres menopausadas com osteoporose teriam algum benefício ao usarem este medicamento.

Para tentar responder a esta questão, precisamos de mulheres voluntárias, com idade acima de 34 anos, que tenham usado a Depoprovera® por pelo menos 12 meses, que não estejam na menopausa e que não tenham usado nenhum outro método anticoncepcional hormonal. Para saber se realmente este

anticoncepcional tem alguma ação sobre os ossos, também precisamos avaliar um grupo de mulheres que não fizeram uso deste método e que não tenham usado nenhum outro 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 dez 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 MULHERES PRÉ-MENOPAUSADAS USUÁRIAS DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA COMO MÉTODO ANTICONCEPCIONAL

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu entendo que a finalidade do estudo que está sendo realizado é melhorar o conhecimento a respeito do efeito do uso do acetato de medroxiprogesterona (Depoprovera[®]), como método anticoncepcional hormonal, 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 ____/____/____

SUMMARY

9. SUMMARY

Over the last few decades, there was an increase in human life expectancy and consequently osteoporosis became a major public health problem. It is well established that osteoporosis, particularly in women, is a consequence of an hypo-estrogenic states. Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) is a contraceptive method used by millions of women throughout the world. DMPA acts primarily through suppression of ovulation by inhibiting hypothalamic-pituitary secretion which leads to a hypo-estrogenic condition. Since the relationship between DMPA and bone mass density (BMD) still remains unclear, we decided to undertake this retrospective cohorte study, in order to test the possible effect of this contraceptive method on BMD in pre-menopausal women. The study included 100 women 34 years of age or older, who had therefore already achieved the peak bone mass, but who were not yet menopausal. Half of these women had used DMPA for at least one year. The other fifty women had not used any hormonal contraceptive method for more than 5 months over the course of their lives. Statistical analysis, using Student's t test and logistic regression, showed that women, who had used DMPA for at least one year, had lower BMD than women who had never used this contraceptive method. These findings are important because DMPA users may constitute a risk group for osteoporosis, and thereforeso these women must be informed about this possible risk. Furthermore, DMPA users that have other risk factors for osteoporosis, should undergo periodic screening for osteoporosis, such as bone mass densitometry.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- ALBRIGHT, F.; SMITH, P.H.; RICHARDSON, A.M. - Post menopausal osteoporosis. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **55**:298-305, 1940.
- ALOIA, J.F.; COHN, S.H.; VASWANI, A.; YEH, J.K.; YUEN, K.; ELLIS, K. - Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am. J. Med.*, **78**:95-100, 1985.
- ARMAMENTO-VILLAREAL, R.; VILLAREAL, D.T.; AVIOLI, L. V.; CIVITELLI, R. - Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass. *J. Clin. Invest.*, **90**:2464-71, 1992.
- 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.
- CANN, C.E.; MARTIN, M.C.; GENANT, H.K. - Decreased spinal mineral content in amenorrhagic women. *JAMA*, **251**:626-9, 1984.
- CONSENSUS CONFERENCE - Osteoporosis. *JAMA*, **252**:799-802, 1984.

* HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

- 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.; REID, I. - Recovery of lumbar spine bone mineral density after cessation of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) contraception. In: CHRISTIANSEN, C. & RUIS, B.: **Proceedings of the Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference**. Hong Kong, 1993. p. 181.
- DE CHERNEY, A. - Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestins on bone. **J. Reprod. Med.**, 38:1007-14, 1993.
- DRINKWATER, B.L.; BRUEMNER, B.; CHESNUT, C.H. - Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. **JAMA**, 263:545-8, 1990.
- 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.
- 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.
- FRASER, I.S. & HOLCK, S. - Depot medroxyprogesterone acetate - **Long-acting steroid contraception**. Raven Press - New York. 1983, p. 1-30.

- 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.
- GAMBACCIANI, M.; SPINETTI, A.; TAPONECO, F.; CAPPAGLI, B.; MAFFEI, S.; PIAGGESI, L.; FIORETTI, P. - Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study. **Maturitas**, **18**:191-7, 1994.
- GOLDSMITH, N.F. & JOHNSTON, J.O. - Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation. **J. Bone Joint Surgery**, **57A**:657-68, 1975.
- 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.
- 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.
- HUTCHINSON, T.A.; POLANSKY, S.M.; FEINSTEIN, A.R. - Postmenopausal oestrogen protect against fractures of hip and distal radius. **Lancet**, **ii**:705-9, 1979.
- JENSEN, J.; CHRISTIANSEN, C.; RODBRO, P. - Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. **N. Engl. J. Med.**, **313**:973-5, 1985.

- JEPPSON, S. & JOHANSSON, E.D.B. - Plasma levels of medroxyprogesterone acetate, estradiol, FSH and LH in women after intramuscular injection of Depot-Provera. **Contraception**, **14**:461-3, 1976.
- 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.
- 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.
- 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.
- KREIGER, 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.
- 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.
- LOBO, R.A.; Mc CORMICK, W.; SINGER, F.; ROY, S. - Depo-medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. **Obstet. Gynecol.**, **63**:1-5, 1984.
- 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.
- 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.
- NILAS, L.; PODENFANT, J.; RIIS, B.J.; GOTFREDSEN, A.; CHRISTIANSEN, C. - Usefulness of regional bone measurement in patients with osteoporotic fractures of spine and distal forearm. **J. Nucl. Med.**, **28**:960-5, 1987.
- NORDIN, B.E.C. - The definition and diagnosis of osteoporosis. **Calcif. Tissue Int.**, **40**:57-8, 1987.

- ORITZ, A.; HIROI, M.; STARCZYK, F.Z. - Serum medroxyprogesterone acetate concentration and ovarian function following intramuscular injection of depot medroxyprogesterone acetate. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **44**:32-4, 1977.
- PRIOR, J.C.; VIGNA, Y.M.; BARR, S.I.; REXWORTHY, C.; LENTLE, B.C. - Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbances. **Am. J. Med.**, **96**:521-30, 1994.
- 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.
- RAISZ, L.G. - Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. **N. Engl. J. Med.**, **318**:818-28, 1988.
- RIBOT, C.; POUILLES, J.M.; BONNEU, M.; TREMOLLIÈRES, F. - Assessment of the risk of post-menopausal osteoporosis using clinical factors. **Clin. Endocrinol.**, **36**: 225-8, 1992.
- RICHELSON, L.S.; WABNER, H.W.; MELTON, L.J.; 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. & MELTON, L.J. - Involutional osteoporosis. **N. Engl. J. Med.**, **314**: 1676-86, 1986.
- 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. p. 209.
- VAN-HEMERT, A.M.; VANDENBROUCKE, J.P.; BIRKENHÄGER, J.C.; VALKENBURG, H.A. - Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. **Am. J. Epidemiol.**, **132**:123-35, 1990.

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 - Research on the menopause. Report of WHO
scientific group. **WHO Technical Reports Series**, 1981. p. 670.