

MARIA CECÍLIA MONTEIRO DANTAS

**ESTUDO PROSPECTIVO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NO
ANTEBRAÇO DE USUÁRIAS DE IMPLANTES CONTRACEPTIVOS
LIBERADORES DE ETONOGESTREL OU LEVONORGESTREL**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

**UNICAMP
2006**

MARIA CECÍLIA MONTEIRO DANTAS

**ESTUDO PROSPECTIVO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NO
ANTEBRAÇO DE USUÁRIAS DE IMPLANTES CONTRACEPTIVOS
LIBERADORES DE ETONOGESTREL OU LEVONORGESTREL**

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

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

**UNICAMP
2006**

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

D235p

Dantas, Maria Cecília Monteiro

Estudo prospectivo de densidade mineral óssea no antebraço de usuárias de implantes contraceptivos liberadores de etonogestrel ou Levonorgestrel / Maria Cecília Monteiro Dantas. Campinas, SP: [s.n.], 2006.

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

1. Levanogestrel. 2. Etonogestrel. 3. Hormônios.
4. Contracepção. 5. Densidade Óssea. 6. Implantes
de Medicamento. 7. Progestagênios. 8. Dispositivos
Anticoncepcionais Femininos. I. Bahamondes, Luis
Guillermo. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: MARIA CECÍLIA MONTEIRO DANTAS

Orientador: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 28/07/2006

Dedico este trabalho...

*Aos meus queridos pais, Terezinha e Flávio,
pelo grande amor, carinho e dedicação que sempre recebi.
Através de seus exemplos aprendi a enfrentar as dificuldades da vida,
fazendo com que elas se tornassem mais suaves.
Também pelo grande apoio e incentivo para a realização deste trabalho.*

*Aos meus irmãos e sobrinhos
pelo companheirismo, carinho e por terem
me ajudado quando sempre precisei.
Também por compartilharem comigo
a idealização deste objetivo.*

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof Dr. Luis Bahamondes, por ter-me proporcionado tão rico aprendizado, ajudando-me e incentivando-me na realização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos por todos os momentos em que precisei da sua colaboração.

À Prof^{ta}. Dr^a. Ilza Monteiro e Prof. Dr. José Antonio Simões pela contribuição e sugestões apresentadas por ocasião do exame de qualificação.

A todos os professores do Curso de Pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia, pelo aprendizado destes anos.

À Dra. Arlete Fernandes e Dr. Carlos Alberto Petta pela contribuição na realização deste trabalho.

À minha melhor amiga Maria Margarete Hidalgo, por todos esses anos de amizade, cumplicidade e fidelidade. Muito obrigada por compartilhar este momento tão importante.

A Prof^{ta} Dra. Ximena Espejo Arce, que me acompanha desde a graduação, e que através do sua experiência e incentivo me encorajou durante este trabalho.

Às enfermeiras e colegas Creusa, Marina, Nádia e Sara pela amizade, companheirismo, carinho e por sempre me ouvirem e me ajudarem quando precisei. Meus sinceros agradecimentos pelo constante incentivo à reflexão.

À Maria Helena, pela análise estatística dos dados deste trabalho.

À Maria José Osis pela amizade e ajuda na elaboração dos slides apresentados nas aulas.

À Verônica Barros, pela atenção e disponibilidade nos mais variados momentos e assuntos.

À Adriana Barros, pela atenção e ajuda sempre pronta na obtenção das referências bibliográficas e digitação do banco de dados.

À Vilma Maria Zotareli, que com seus conhecimentos e sua boa vontade ajudou-me na reciclagem da língua inglesa, proporcionando-me um grande enriquecimento desse idioma.

À Lusía Oliveira, pelo seu carinho constante.

Aos funcionários do Ambulatório de Reprodução Humana e Cemicamp, que compartilharam comigo essa caminhada.

Aos profissionais da ASTEC, pelo apoio técnico para a concretização deste trabalho.

À Margarete Amado de Souza Donadon, pelo apoio constante durante todo o tempo do curso.

Às mulheres que participaram deste estudo, meu respeito, agradecimento e admiração.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	viii
Resumo	ix
Summary	x
1. Introdução	11
2. Objetivos	23
2.1. Objetivo geral.....	23
2.2. Objetivos específicos.....	23
3. Sujeitos e Métodos.....	24
3.1. Desenho do estudo.....	24
3.2. Tamanho da amostra.....	24
3.3. Seleção dos sujeitos	25
3.4. Variáveis	26
3.5. Determinação da DMO	28
3.6. Instrumentos para Coleta de dados.....	29
3.7. Critérios para descontinuação	29
3.8. Processamento de dados	30
3.9. Análise estatística	30
3.10. Aspectos éticos.....	30
4. Publicação.....	32
5. Conclusões	37
6. Referências Bibliográficas.....	38
7. Bibliografia de Normatizações	45
8. Anexos	46
8.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	46
8.2. Anexo 2 – Check list	48
8.3. Anexo 3 – Ficha de coleta de dados	49

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACOs	Anticoncepcionais combinados orais
AMP-D	Acetato de medroxiprogesterona de depósito
EVA	Acetato de etileno vinil
ENG	Etonogestrel
DP	Desvio Padrão
DIU	Dispositivo intra-uterino
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Densitometria de dupla emissão de raios X
IMC	Índice de massa corporal
LNG	Levonorgestrel
MAC	Método anticoncepcional
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTH	Paratormônio
SHBG	<i>Sex hormone binding globulin</i>
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar e comparar a densidade mineral óssea (DMO) em mulheres aos 18 meses de uso de implantes contraceptivos liberadores de etonogestrel ou levonorgestrel. Foram admitidas 111 mulheres, de 19 a 43 anos de idade, sendo 56 usuárias do implante liberador de etonogestrel (Implanon®) e 55 mulheres usuárias do implante liberador de levonorgestrel (Jadelle®). A DMO foi avaliada nas porções distal e ultradistal do rádio do antebraço não dominante, usando-se a técnica de absorciometria dupla (DXA), antes da inserção e aos 18 meses de uso. Não houve diferença nas características demográficas ou antropométricas, ou na DMO previamente à inserção de ambos os modelos de implantes. A DMO foi significativamente menor aos 18 meses de uso na região distal do rádio nos dois grupos de usuárias. Entretanto, não houve diferença na região ultradistal. A análise por regressão linear múltipla mostrou que as variáveis associadas com a diminuição da DMO aos 18 meses de uso em ambos os grupos de implantes foram a DMO inicial, índice de massa corporal (IMC) e diferença no IMC (zero *versus* 18 meses de uso). Mulheres de 19 a 43 anos de idade, usando um ou outro implante, tiveram significativamente menor DMO aos 18 meses de uso na região distal; entretanto sem diferença na região ultradistal do rádio, quando comparada com os valores obtidos antes da inserção.

Summary

The objective of this study was to compare bone mineral density (BMD) before insertion and at 18 months of use of etonogestrel (Implanon[®]) and levonorgestrel-releasing (Jadelle[®]) contraceptive implants. One-hundred eleven women, 19-43 years of age, were randomly allocated to 2 groups: 56 to Implanon and 55 to Jadelle. BMD was evaluated at the midshaft of the ulna and at the distal radius of the non-dominant forearm using dual energy X-ray absorptiometry before insertion and at 18 months of use. There was no difference in baseline demographic or anthropometric characteristics, or in BMD of users of either model of implant. BMD was significantly lower at 18 months of use at the midshaft of the ulna in both groups of users. However, no difference was found at the distal radius. Multiple linear regression analysis showed that the variables associated with BMD at 18 months of use in both implant groups were baseline BMD and body mass index (BMI) and difference in BMI (O versus 18 months of use). Women of 19-43 years of age using either one of the implants showed lower BMD at 18 months of use at the midshaft of the ulna, however, without a difference at the distal radius.

1. Introdução

A osteoporose é definida como uma desordem esquelética caracterizada pela força óssea comprometida que predispõe a um risco aumentado de fraturas (NIH, 2000). Ela avança de uma forma silenciosa, mas se associa à significativa morbidade e mortalidade, e, por estes motivos, tem sido considerada um problema de saúde pública (Fässler e Bonjour, 1995).

Como os métodos anticoncepcionais são utilizados durante vários anos por muitas mulheres, existe uma preocupação recente da comunidade científica (WHO, 2005) quanto aos efeitos desses métodos sobre a densidade mineral óssea (DMO) durante o seu uso, após a descontinuação ou na pós-menopausa, devido a um possível aumento no risco de osteoporose e, conseqüentemente, no risco de fraturas.

A massa óssea é geralmente avaliada pelo exame de densitometria óssea, através da medida da DMO (g/cm^2), que é mais corretamente chamada de densidade areal.

Avanços nas técnicas de medida da DMO têm permitido avaliar a mesma com boa acurácia, reprodutibilidade e mínima exposição à radiação. Esta pode ser medida em diferentes lugares do esqueleto mediante técnicas que utilizam fontes de raios-x ou de ultra-som e constituir um indicador de massa óssea do corpo, permitindo diagnosticar precocemente a osteopenia e a osteoporose. Com exceção do ultra-som, todos os métodos para medida de massa óssea são realizados 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).

Embora as medidas de DMO não possibilitem discriminar cada indivíduo que terá fratura, permitem estimar o risco relativo de fratura não-traumática (Levis e Altman, 1998).

Quantitativamente, os critérios adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o diagnóstico da osteoporose são embasados na média da DMO na população estudada, comparada a uma população jovem de referência. Valores de T-score até -1 desvio-padrão (DP) ou qualquer valor positivo são considerados normais. Entre -1 DP e -2,5 DP caracteriza-se como osteopenia, e valores inferiores a -2,5 DP são considerados osteoporose densitométrica. A doença é considerada estabelecida quando o resultado é inferior a -2,5 DP e associado a fraturas (WHO, 1994). Estes valores têm sido criticados por alguns autores, relatando que já existe risco de fraturas a partir de uma DMO com -1 DP abaixo da média (Marshall *et al.*, 1996).

A massa óssea, principal determinante do risco de fraturas em qualquer época da vida, é o resultado do equilíbrio entre a quantidade máxima de tecido ósseo alcançado durante a vida (pico de massa óssea) e a perda óssea associada a eventos fisiológicos ou patológicos.

O principal determinante do pico de massa óssea é o fator genético ou hereditário, demonstrado em estudo de gêmeos e grupos familiares (Pocock *et al.*, 1987). Entre os fatores ambientais estão a dieta (Boot *et al.*, 1997; Chan *et al.*, 1995), o hábito de fumar (Rapuri *et al.*, 2000), a composição corporal (Liu *et al.*, 2004), baixa atividade física (Boot *et al.*, 1997), consumo excessivo de álcool (Bikle, 1993) e alterações provocadas pelo uso prolongado de glicocorticóides, tiroxina ou hormônio paratiróideo.

Os indivíduos de cor branca e asiáticos apresentam maior incidência de fraturas que indivíduos negros (Liel *et al.*, 1988; Luckey *et al.*, 1989). Isto porque se acredita que os indivíduos de cor negra apresentem mecanismo mais eficiente para conservação do cálcio no organismo, em decorrência de níveis mais elevados de paratormônio (PTH) e vitamina D (Bianco *et al.*, 1996).

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).

Além disso, o estrogênio é um importante fator de equilíbrio da reabsorção e da formação dos ossos nas mulheres. O efeito dos estrogênios sobre o

metabolismo ósseo ocorre através de sua capacidade em diminuir a atividade dos osteoclastos, diminuindo, portanto, a reabsorção óssea. Também é descrito que os estrogênios estimulam a ação dos osteoblastos, promovendo uma deposição de cálcio na matriz óssea (Colston *et al.*, 1989) e que eles asseguram uma eficiente absorção intestinal de cálcio (DeCherney, 1993). Os estrogênios igualmente parecem estimular a produção de calcitonina na glândula tireóide, a qual protege os ossos dos efeitos desmineralizantes do hormônio paratireóideano (Duursma *et al.*, 1991; Riggs *et al.*, 1998).

Assim, na amenorréia da lactação e no período da pós-menopausa, onde os níveis de estrogênio são baixos, há um declínio da massa óssea. Durante a lactação, quando as mães estão em amenorréia e secretam cálcio em seu leite, estudos longitudinais têm mostrado variações substanciais na DMO, com diminuições que podem variar de 3% a 9% (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 (Lópes *et al.*, 1996; Diaz *et al.*, 1999).

Quando a produção de estrogênio pelos ovários começa a declinar ao final da vida reprodutiva, a DMO vai diminuindo lentamente. Este processo se acelera após a menopausa, com perda de massa óssea ao redor de 15% nos primeiros cinco a 10 anos e, após esse período, a perda óssea ocorre mais lentamente (WHO, 1996).

Devido ao possível efeito que os métodos anticoncepcionais (MACs) hormonais exercem sobre a DMO, este tem sido objeto de considerável atenção. De certa forma, todos os MACs hormonais exercem algum tipo de influência sobre a produção de estrogênio pelo ovário, de modo que o efeito sobre a massa óssea é biologicamente possível. O efeito é dependente do tipo de MAC, seja ele um composto combinado de estrogênios e progestógenos ou um anticoncepcional somente com progestógenos, (independente ou não da(s) droga(s) que eles contêm ou das doses dessas drogas). A informação acerca dos efeitos exercidos pelos MACs hormonais sobre a DMO é bastante limitada, sendo, em sua maior parte, restrita ao acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) e aos anticoncepcionais orais combinados (ACOs) (Paiva *et al.*, 1998; Bahamondes *et al.*, 1999; Perrotti *et al.*, 2001; Cundy *et al.*, 1991; WHO, 2005).

O progestógeno AMP-D inibe a secreção cíclica das gonadotropinas hipofisárias, com a conseqüente redução dramática na produção de estrogênio, chegando estes valores a serem muito similares aos encontrados na pós-menopausa, e, portanto, havendo a possibilidade de alterar negativamente a massa óssea das usuárias (Fraser e Weinberg, 1981; Bahamondes *et al.*, 2000).

Recentemente, a OMS publicou um informe sobre o uso de MACs hormonais e DMO, no qual declarou que usuárias de contraceptivos somente com progestógenos, como o AMP-D, apresentam menor DMO e perdem mais massa óssea através dos anos de uso do que as não usuárias. Entretanto, a DMO aumenta após a descontinuação do uso (WHO, 2005). Informações dos efeitos

do AMP-D sobre a DMO durante o seu uso e se isto tem um impacto sobre o risco de fraturas durante o uso e na pós-menopausa são bastante limitadas.

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-Wallker *et al.*, 1998; Harkins *et al.*, 1999; Kaunitz, 1999).

Em outro estudo 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). Talvez outra explicação seja 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.

Portanto, 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).

Em um estudo prospectivo realizado com mulheres recrutas do exército norte-americano durante um treinamento básico no qual se avaliou o risco de fraturas por estresse, observou-se que o método contraceptivo usado não esteve associado ao risco de fraturas. Entretanto, apenas em mulheres brancas não

hispânicas o uso de AMP-D aumentou o risco de fraturas por estresse, porém não representou ser significativo após o ajuste pela DMO inicial. Os fatores associados ao maior risco de fraturas por estresse foram: idade, raça e estilo de vida, como a prática de exercício, hábito de fumar e consumo de álcool (Lappe *et al.*, 2001).

Entretanto, existe uma evidência limitada sobre o efeito de outros MACs somente de progestógenos sobre a DMO, incluindo os implantes contraceptivos (WHO, 2005).

Os progestógenos pertencem a dois grupos: os derivados da 17-hidroxiprogesterona (acetato de medroxiprogesterona) e os da 19-norprogesterona. Os compostos da 19-norprogesterona são constituídos pelos derivados de progesterona (acetato de nomegestrol) e de testosterona (levonorgestrel, etonogestrel e a noretisterona) (Hague *et al.*, 2002).

O implante contraceptivo que libera LNG (Norplant[®]) foi o primeiro a ser comercializado. Foi aprovado para uso na Finlândia em 1983, e consiste em 6 cápsulas de silicone, as quais são cirurgicamente inseridas no antebraço utilizando-se um trocáter, sob anestesia local. Essas cápsulas liberam lentamente pequenas quantidades de LNG suficientes para garantirem uma alta taxa de eficácia contraceptiva pelo período de 5 a 7 anos (Bongaarts e Johansson, 2000).

Com o avanço tecnológico na década de 80 foram desenvolvidos implantes contraceptivos com menor número de cápsulas, os quais já estão aprovados em vários países.

O Population Council desenvolveu e lançou o implante Jadelle[®], inicialmente chamado de Norplant II, o qual imita as taxas de liberação de LNG e o desempenho clínico do Norplant[®]. Jadelle[®] é um implante contraceptivo com duas hastes de silicone impregnadas com LNG, as quais liberam a mesma dose diária de LNG que as seis cápsulas de Norplant[®] durante três anos (Croxatto, 2000), e, por inferência de dados clínicos, durante cinco anos (Chikamata e Miller, 2002).

Cada bastão contém 75mg de cristais de LNG embebidos em dimetilsiloxano/metilvinilsiloxano, sendo que este núcleo central encontra-se revestido por uma membrana de silicone. O implante mede 43mm de comprimento, com diâmetro de 2,4mm, tornando assim a taxa de difusão de unidade por área de superfície maior, e com isso podendo liberar a mesma dose diária de LNG que as seis cápsulas do Norplant[®] durante os quatro primeiros anos de uso (Robertson *et al.*, 1983).

O mecanismo de ação dos implantes com progestógenos leva a alterações em vários níveis do processo reprodutivo. O princípio ativo dos dois implantes liberadores de LNG possui ação antiestrogênica e torna o muco cervical hostil à penetração espermática. Provoca também alterações no processo ovulatório, levando a diversas disfunções. A supressão da ação cíclica do estradiol (E₂) também causa mudanças na histologia e espessura endometrial, com supressão parcial e assincrônica do desenvolvimento do endométrio (Shaaban *et al.*, 1993).

A companhia farmacêutica Organon desenvolveu outro implante, o Implanon[®], que libera o progestógeno etonogestrel (3-ketodesogestrel) que é o produto biologicamente ativo do desogestrel contido em muitas pílulas

anticoncepcionais. O Implanon[®] já está aprovado para uso no Brasil desde o ano de 2001 (Chikamata e Miller, 2002).

O Implanon[®] consiste em uma haste única de acetato de etileno vinil (EVA) que mede 40mm de comprimento por 2,0mm de diâmetro, contendo 68mg de etonogestrel. O bastonete encontra-se revestido por uma membrana de EVA, que regula a liberação do esteróide. Este método encontra-se aprovado para uso contraceptivo por três anos; entretanto é estimado que possa durar até cinco anos (Croxatto, 2000).

Estudos sugeriram que o ENG exerce um *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em uma secreção deficiente de hormônio luteinizante (LH), o que determina a anovulação. Foi observado que mesmo com a ovulação inibida, a atividade ovariana está presente, ocorrendo crescimento folicular e síntese endógena de estradiol (Croxatto, 2002).

O Implanon[®] é mais fácil de ser inserido e removido do que o Norplant[®] ou Jadelle[®], por ter somente uma haste e apresentar-se pré-carregado em um trocâter de fácil manuseio (Chikamata e Miller, 2002).

Em muitos países o uso de implantes com somente progestógenos tem aumentado entre a população de mulheres jovens e existem poucos estudos na literatura sobre o efeito do uso dos implantes liberadores de levonorgestrel (LNG) (Norplant[®]/Jadelle[®]) ou liberador de etonogestrel (Implanon[®]) sobre a DMO (Naessen *et al.*, 1995; Taneepanichskul *et al.*, 1997; Di *et al.*, 1999; Diaz *et al.*, 1999; Petitti *et al.*, 2000; Beerthuisen *et al.*, 2000).

A maioria dos estudos em relação ao efeito dos implantes sobre a DMO está quase que limitado àqueles liberadores de LNG (Norplant[®]/Jadelle[®]) e, de acordo com o conhecimento desta pesquisadora, existe apenas um artigo referente ao efeito do implante liberador de etonogestrel (Implanon[®]) sobre a DMO (Beerthuizen *et al.*, 2000). Entretanto, não seria esperada uma diminuição da DMO em usuárias de implantes com LNG, devido ao fato de este progestógeno, derivado da 19 nor-testosterona, ter um efeito benéfico sobre a DMO. Vem sendo postulado que este esteróide, nas doses contraceptivas, poderia inibir a reabsorção óssea em mulheres em idade reprodutiva (Naessen *et al.*, 1995; Volpe *et al.*, 1997).

Os resultados de um estudo longitudinal e outro de corte transversal, nos quais foram avaliadas a DMO em usuárias de implantes contraceptivos liberadores de LNG (Norplant[®]), mostraram que não ocorreram alterações significativas sobre a DMO (Naessen *et al.*, 1995; Taneepanichskul *et al.*, 1997). No entanto, observou-se aumento da DMO em adolescentes (Cromer *et al.*, 1996), e em mulheres adultas usuárias de implantes liberadores de LNG por 12 meses (Di *et al.*, 1999; Diaz *et al.*, 1999).

Entretanto, em um estudo maior no qual foram avaliadas 610 mulheres usuárias de implantes Norplant[®] foi encontrada uma redução da DMO na porção distal do rádio quando comparada com mulheres que nunca usaram métodos contraceptivos hormonais, após os valores serem ajustados por idade, índice de massa corporal (IMC, kg/m²) e tempo de amamentação, entre outras variáveis (Petitti *et al.*, 2000), mas apenas dentro de 1 DP das não usuárias.

Entretanto, a diminuição ocorreu apenas nos primeiros anos de uso, sendo reversível após a descontinuação.

O Norplant[®] durante o primeiro ano de uso libera uma taxa de 100µg/dia de LNG e diminui para cerca de 60µg/dia ao final do primeiro ano. A liberação do esteróide se estabiliza e permanece praticamente constante até o quinto ano de uso, terminando com 30µg/dia (Diaz *et al.*, 1982; Robertson *et al.*, 1983). Entretanto o LNG é encontrado na circulação na forma de hormônio livre em apenas 1% a 2%, sendo que a maioria está ligada à proteína transportadora *sex hormone binding globulin* (SHBG) e à albumina. Acredita-se que com esses valores circulantes não ocorram alterações significativas na massa óssea.

Em estudo transversal em que foram comparadas as DMO de 41 usuárias de longo tempo de implantes Norplant[®] e 50 usuárias de AMP-D, os resultados foram similares, apesar de os níveis séricos de estradiol serem significativamente maiores nas usuárias de implantes com LNG em relação às usuárias de AMP-D (Taneepanichskul *et al.*, 1997).

Até o presente momento, não há estudos publicados em que a DMO seja comparada entre usuárias de Jadelle[®] e Implanon[®] em mulheres em idade reprodutiva.

Como foi referido anteriormente, existe um único artigo na literatura que avaliou a DMO em mulheres usuárias do implante liberador de etonogestrel e comparou este grupo de mulheres com um grupo de usuárias de método contraceptivo não hormonal. Os autores não encontraram diferenças significativas

na DMO entre os valores de início e aos 24 meses nos dois grupos, como também na comparação entre os valores dos dois métodos (Beerthuisen *et al.*, 2000).

O uso de métodos contraceptivos hormonais pode provocar repercussões a longo prazo, sendo uma das mais controversas a que ocorre sobre a massa óssea.

Existem poucos estudos referentes ao efeito dos implantes contraceptivos sobre a massa óssea e, como não há consenso entre os autores, torna-se importante avaliar os efeitos destes métodos sobre a DMO.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar e comparar o efeito dos implantes subdérmicos liberadores de etonogestrel ou levonorgestrel sobre a densidade mineral óssea nas regiões do antebraço em usuárias aos 18 meses de uso.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar a DMO nas regiões do antebraço em usuárias de implantes subdérmicos liberadores de etonogestrel (Implanon[®]) ou levonorgestrel (Jadelle[®]) antes da inserção e aos 18 meses de uso.
- Comparar a DMO entre usuárias dos dois modelos de implantes.
- Avaliar a influência de hábitos de vida, dados antropométricos e demográficos sobre a DMO.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

O estudo realizado foi de coorte prospectivo.

3.2. Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado com base nos resultados do estudo de Beerthuizen *et al.*, (2000), considerando- se o desvio-padrão da densidade mineral óssea de 0,014g/cm², com um α de 0,05 e um β de 0,20, e assumindo uma diferença de 0,008 entre os dois métodos (Implanon[®] e Jadelle[®]) antes do uso dos implantes e aos 18 meses de uso.

Embasado nestes cálculos, o tamanho amostral adequado seria de 48 mulheres em cada grupo. Foram admitidas no estudo 111 mulheres, sendo 56 usuárias de implantes liberadores de etonogestrel e 55 usuárias de implantes liberadores de levonorgestrel.

3.3. Seleção dos sujeitos

As usuárias foram selecionadas entre aquelas que consultaram no Ambulatório de Reprodução Humana, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e que solicitaram um método contraceptivo reversível. Este estudo derivou-se de uma pesquisa multicêntrica coordenada pela OMS “Projeto multicêntrico aleatório de dois modelos de implantes contraceptivos para mulheres, Jadelle® e Implanon®”, que compara efeitos adversos e padrão de sangramento de dois modelos de implantes. As admissões ocorreram no período de agosto a setembro de 2003 e as mulheres que escolheram usar implantes e aceitaram participar do estudo foram randomizadas para usar Implanon® ou Jadelle®. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se listados abaixo:

3.3.1. Critérios de inclusão

- Estar em boas condições de saúde;
- Ter entre 18 e 43 anos, inclusive;
- Não estar grávida;
- Ser informada sobre o estudo;
- Ser capaz de entender as informações recebidas e ter a capacidade de decidir sua participação no estudo;
- Consentir a participação, e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;

- Estar disposta a retornar à clínica de planejamento familiar para visitas de seguimento no período de 18 meses.

3.3.2. Critérios de exclusão

- Não estar grávida;
- Ter amamentado nos últimos 12 meses;
- Mulheres em uso de cálcio, vitamina D, anticonvulsivantes, corticosteróides; diuréticos tiazídicos;
- Mulheres com doenças crônicas como diabetes, insuficiência renal, hiper ou hipotireoidismo, hiper ou hipoparatiroidismo, câncer ou doença hipofisária.

3.4. Variáveis

3.4.1. Dependentes

- Densidade mineral óssea definida, como a relação entre o conteúdo mineral ósseo e a área do osso avaliada (inicial e aos 18 meses), expressa em g/cm², e a diferença na densidade mineral óssea aos 18 meses em relação à medida inicial.

3.4.2. Independentes

- Uso de implante subdérmico contraceptivo liberador de etonogestrel ou levonorgestrel.

3.4.3. Variáveis de controle

- Cor: branca/ não branca;
- Idade: número de anos completos no momento do início do estudo;

- Ocupação: atividade exercida pela mulher, no momento do início do estudo;
- Número de gestações: número de vezes que a mulher ficou grávida;
- Número de partos: número de gestações;
- Número de abortos: número de gestações terminadas antes de 20 semanas;
- Tempo de amamentação exclusiva: lactação sem suplementação, calculado através da soma do tempo de amamentação de cada filho, em meses;
- Tempo de amamentação parcial: definida como pelo menos um episódio de mamada ao dia, expresso em número de meses, somado o período para cada filho, em meses;
- Índice de massa corpórea: resultado do valor do peso, em quilograma(s), dividido pela altura, em metro, elevada ao quadrado e expressa em kg/m^2 ;
- Peso: expresso em quilograma(s);
- Altura: expressa em centímetros exatos;
- Hábito de fumar: foi considerada tabagista a mulher que tinha o hábito de fumar por um ano, no mínimo, e que fumava pelo menos um cigarro por dia;
- Atividade física: avaliado se a mulher fazia alguma atividade física regular;
- Lavagem de roupa manualmente: avaliado se a mulher lavava roupa manualmente;
- Hábito de tomar café: ingestão de pelo menos uma dose por dia (50 ml/dia) há pelo menos um ano;
- Ingestão de bebida alcoólica: definida como ingestão semanal de pelo menos uma dose de bebida alcoólica, no mínimo por um ano;
- Uso de MACs: referido pela mulher o último MAC usado antes da inserção do implante.

3.5. Determinação da DMO

A medida da densidade mineral óssea foi realizada no antebraço não dominante, usando-se um aparelho de densitometria modelo DTX-200 (Osteometer Meditech A/S Co., Dinamarca), que utiliza a técnica de absorciometria óssea, com emissão de feixe duplo de raios-X (DXA). 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 (Johonston *et al.*, 1991; Marshal *et al.*, 1996).

Para cada mulher foram realizadas duas medidas: uma na porção distal do antebraço e outra na porção ultradistal. Na porção distal do antebraço predomina o osso do tipo cortical, enquanto que em sua porção ultradistal predomina o osso de 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, os níveis circulantes de calcitonina, hormônio paratiroideano, vitamina D, e aos estrogênios (Mazess, 1982).

Por esse motivo foi realizada a medida de densidade óssea também na porção ultradistal do antebraço. A medida de densidade mineral óssea na porção distal foi realizada no local em que o rádio situa-se a 8mm da ulna e a medida

da densidade mineral óssea na porção ultradistal foi realizada na porção do rádio imediatamente anterior à sua articulação com os ossos do carpo.

Para determinar a medida da DMO, sempre no mesmo local do antebraço, o aparelho de densitometria era calibrado diariamente.

3.6. Instrumentos para Coleta de dados

As mulheres que preencheram os critérios de inclusão no estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

Depois de aplicado o *check list* (Anexo 2), as mulheres elegíveis para o estudo responderam ao questionário no qual se registraram as medidas de estatura, peso e IMC (Anexo 3) e foram encaminhadas para realização da densitometria óssea e, em seguida, encaminhadas para sala de consulta, onde foram realizados exames clínico e ginecológico completo e inserção do implante contraceptivo. O questionário, a determinação da DMO e a inserção dos implantes foram realizados pelo investigador do estudo e por enfermeiras capacitadas para estes fins.

3.7. Critérios para descontinuação

Foram descontinuadas do estudo as mulheres que retiraram o implante anticoncepcional, por qualquer motivo, ou as que não retornaram para o seguimento das visitas na clínica no prazo de 18 meses.

3.8. Processamento de dados

Todas as fichas colhidas foram cuidadosamente revisadas manualmente, e, em seguida, codificadas e armazenadas em um banco de dados do programa Excell.

3.9. Análise estatística

Para comparações das variáveis demográficas, antropométricas e obstétricas e DMO entre os dois grupos foram realizados os testes de Pearson ou Yates. Para comparar a DMO no início e aos 18 meses, utilizou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon ou o teste t de Student. A possível influência das variáveis de controle na relação entre o uso de implante e DMO foi avaliada usando-se a análise de regressão linear múltipla (Armitage, 1971). Todos os dados foram apresentados como média $\pm$ erro-padrão da média.

3.10. Aspectos éticos

Todas as mulheres que preencheram os critérios de elegibilidade e aceitaram fazer parte do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1), previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

A identificação das mulheres foi mantida confidencialmente. Os dados e as informações obtidas foram mantidos em segurança, tendo acesso a eles apenas o pessoal envolvido na pesquisa.

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

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

As mulheres participantes não receberam qualquer tipo de remuneração e aquelas que se recusaram a participar do estudo foram asseguradas de que não sofreriam 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 Ética do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, sendo que o estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinki (Declaração de Helsinki III, 2000).

4. Publicação

Human Reproduction Vol.21, No.2 pp. 466–470, 2006
Advance Access publication October 27, 2005.

doi:10.1093/humrep/dei358

A prospective study of the forearm bone density of users of etonorgestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants

Luis Bahamondes^{1,2}, Cecilia Monteiro-Dantas¹, Ximena Espejo-Arce¹,
Arlene M.dos Santos Fernandes¹, Jeffrey F.Lui-Filho¹, Marcos Perrotti¹ and Carlos A.Petta¹

¹Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 13084-971, Campinas, SP, Brazil

²To whom correspondence should be addressed at: Caixa Postal 6181, 13084-971, Campinas, SP, Brazil.
E-mail: bahamond@caism.unicamp.br

BACKGROUND: The aim of the study was to compare bone mineral density (BMD) before insertion and at 18 months of use of etonorgestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. **METHODS:** One hundred and eleven women, 19–43 years of age, were randomly allocated to two groups: 56 to etonorgestrel and 55 to levonorgestrel. BMD was evaluated at the midshaft of the ulna and at the distal radius of the non-dominant forearm using dual-energy X-ray absorptiometry before insertion and at 18 months of use. **RESULTS:** There was no difference in baseline demographic or anthropometric characteristics, or in BMD of users of either model of implant. BMD was significantly lower at 18 months of use at the midshaft of the ulna in both groups of users. However, no difference was found at the distal radius. Multiple linear regression analysis showed that the variables associated with BMD at 18 months of use in both implant groups were baseline BMD, body mass index (BMI) and difference in BMI (0 versus 18 months of use). **CONCLUSIONS:** Women of 19–43 years of age using either one of the implants showed lower BMD at 18 months of use at the midshaft of the ulna, however, without a difference at the distal radius.

Key words: bone mineral density/contraceptive implants/etonorgestrel/levonorgestrel.

Introduction

The use of progestogen-only contraceptive methods is on the increase worldwide because of their high efficacy, few adverse effects, long duration of use and few contraindications since these methods have no estrogen (World Health Organization, 2004). However, the influence of most of these methods on bone mineral density (BMD) remains unclear. It has been suggested that the BMD acquired during adolescence and that achieved in adulthood is one of the most important determinants of whether or not an individual develops osteoporosis and osteoporotic fractures in later life (Riggs and Melton, 1986; Recker *et al.*, 1992; Schonau, 2004).

Hypoestrogenism has been established as one of the most important factors related to bone formation and resorption during a woman's lifetime (Riggs and Melton, 1986; Recker *et al.*, 1992) and the use of some of the progestogen-only contraceptive methods affects serum levels of estradiol, especially in amenorrhoeic women (Gbolade *et al.*, 1998; Bahamondes *et al.*, 2000). The relationship between BMD and estrogen has already been well established, and estrogen replacement prevents post-menopausal bone loss (Bagger *et al.*, 2004).

The role of hormonal contraceptives in BMD, bone loss, osteoporosis and fracture risk is controversial. Recently, the US Food and Drug Administration required the inclusion in the package insert of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate (DMPA, Depo-provera[®], Pfizer, USA) a black box with a warning notice that DMPA may impair BMD (United States Food and Drug Administration, 2004). This statement is in agreement with several publications showing that the use of DMPA may affect BMD (Cundy *et al.*, 1991, 1998; Gbolade *et al.*, 1998; Tang *et al.*, 1999; Petitti *et al.*, 2000); however, these findings contrast with others in which no significant effect was observed (Taneepanichskul *et al.*, 1997; Bahamondes *et al.*, 1999; Perrotti *et al.*, 2001). Regarding the other progestogen-only contraceptive methods, the World Health Organization (WHO) recently published a statement on hormonal contraception and bone health to the effect that: '...data on levonorgestrel implants suggest no adverse effect on BMD' and in the recommendations stated: 'There should be no restriction on the use of other [than DMPA] progestogen-only contraceptive methods among women who are otherwise eligible to use these methods, including no restrictions on duration of use' (World Health Organization, 2005).

Nevertheless, there remains some concern that the hypoestrogenism provoked by the use of progestogen-only contraceptives could influence BMD and increase the risk of fracture. The literature on BMD in users of contraceptive implants is limited, although more data are available with respect to the levonorgestrel-releasing implants (Norplant®/Jadelle®) (Banks *et al.*, 2001; Petitti *et al.*, 2000; Curtis, 2002) than for the etonogestrel-releasing implants (Implanon®). With respect to the latter, only one study has been published (Beerthuis *et al.*, 2000). Due to the limited information available on BMD and implants, the objective of this study was to evaluate BMD prior to insertion and after 18 months of use in acceptors of Implanon and Jadelle contraceptive implants.

Materials and methods

A total of 111 women, 19–43 years of age, were evaluated 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 constituted a subset of women who are participating in a larger study conducted by the UNDP/UNFPA/World Bank/WHO Special Programme in Research Training in Human Reproduction, World Health Organization. Women requesting an implant as a method of family planning were randomly allocated to one of the two kinds of implant using a computer-generated randomization system and sealed envelopes prepared at the WHO. Fifty-six women received a single-rod, etonogestrel-releasing implant (Implanon®, NV Organon, Oss, The Netherlands) and 55 women received a two silicone rod levonorgestrel-releasing implant (Jadelle®, Schering Oy, Turku, Finland). All the insertions were performed within the first 5 days of the menstrual cycle and there was not wash-out time between the last contraceptive method used and implant insertion. Nine women (four in the Implanon group and five in the Jadelle group) were in amenorrhoea at the time of insertion due to use of DMPA. The enrolment of volunteers was carried out between August 2003 and July 2004.

To be eligible, the volunteers should not have been pregnant or lactating within the 12 months preceding enrolment. Exclusion criteria included women with chronic diseases such as diabetes mellitus, chronic renal failure, hyper/hypothyroidism, hyper/hypoparathyroidism, hepatitis, cancer or pituitary diseases. In addition, women who had used calcium supplementation and/or vitamin D, anticonvulsants, any kind of corticosteroids, thiazide diuretics or drugs for the treatment of thyroid disease were also excluded.

Sample size was calculated based on the results of the study by Beerthuis *et al.* (2000) assuming a difference in BMD of 0.014 g/cm² between pre-insertion and 18 months of implant use, a β of 0.20, α of 0.05, and a difference of 0.008. Therefore, a sample size of 48 women in each group would be sufficient to provide adequate power (Pocock, 1987).

Definition of variables

The dependent variable, BMD, was defined as the relationship between bone mineral content (g/cm²) and the area of the bone measured. The independent variable was the kind of implant used by the woman. The control variables included race, number of pregnancies and deliveries, time of exclusive and partial breast-feeding, body mass index (BMI, kg/m²), duration of exercise practice, smoking habits (Kanis *et al.*, 2005a), and coffee and alcohol consumption patterns (Kanis *et al.*, 2005b).

Bone mineral density measurement

BMD was measured in the non-dominant forearm using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) (DTX-200; Osteometer Mediatech A/S Co., Rodovre, Denmark). The normal mean value for 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), at the point where the radius is 8 mm from the ulna; and at the distal radius near the articulation with the carpal bones (where trabecular bone predominates).

Statistical analysis

Comparison of the demographic, anthropometric and obstetric variables and BMD between the two groups was performed using Pearson and Yates' χ^2 test when appropriate. To compare BMD at baseline and at 18 months, Wilcoxon's non-parametric test or Student's *t*-test was used. The possible influence of the control variables on the relationship between implant use and BMD was evaluated using multiple linear regression analysis (Armitage, 1971). All data are presented as mean $\pm$ SEM.

Results

Selected demographic, anthropometric and some obstetric characteristics of the two study groups are shown in Table 1. The mean age of patients at implant insertion was 27.9 $\pm$ 0.7 and 27.1 $\pm$ 0.6 years for Implanon and Jadelle users, respectively. There were no significant differences in the pre-insertion characteristics of women in the two groups. In both groups, almost 40% of the women were housewives, 45% worked in retail or services, while ~15% were professional workers. Seventy-seven percent of Implanon users and 82% of Jadelle users were white. Almost an equal proportion of women had used hormonal or non-hormonal contraceptive methods as their last method before the insertion of the implant in both groups, including DMPA used by four and five women in the Implanon and Jadelle groups, respectively. Fourteen women in the

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics in users of both models of contraceptive implants pre-insertion

Variables	Study group		P-value
	Implanon users (n = 56)	Jadelle users (n = 55)	
Age (years)	27.9 (0.7)	27.1 (0.6)	0.866 ^a
Weight (kg)	61.8 (1.2)	64.1 (1.4)	0.301 ^b
Height (cm)	160.3 (0.8)	160.7 (0.8)	0.462 ^b
Body mass index (kg/m ²)	24.0 (0.5)	24.8 (0.5)	0.335 ^b
No. of pregnancies	1.2 (0.8)	1.3 (0.7)	0.483 ^a
No. of deliveries	1.1 (0.7)	1.2 (0.7)	0.780 ^a
Race (White women)	77%	82%	0.675 ^c
Smokers	14%	22%	0.432 ^c
Last contraceptive method*			
IUD/condom/withdrawal	48%	56%	
COC/CIC	45%	35%	
DMPA	7%	9%	

IUD = intrauterine device; COC = combined oral contraceptives; CIC = combined injectable contraceptives; DMPA = depot medroxyprogesterone acetate.

^aPearson χ^2 test.

^bMann-Whitney test for independent samples.

^c χ^2 test with Yates correction.

*IUD/condom/withdrawal versus COC/CIC/DMPA: *P* = 0.372.

Implanon group and 10 in the Jadelle group were amenorrhoeic at 18 months of evaluation. Mean BMI (kg/m^2) at insertion was 24.0 ± 0.5 and 24.8 ± 0.5 for Implanon and Jadelle users, respectively. At 18 months of use, BMI increased significantly to 24.7 ± 0.5 in Implanon users ($P < 0.021$) and 25.6 ± 0.5 in Jadelle users ($P < 0.001$).

The BMD at the midshaft of the ulna was significantly lower at 18 months of use compared with baseline in Implanon users (-3.75%) ($P < 0.001$) and Jadelle users (-3.36%) ($P < 0.002$). However, at the distal radius, there were no significant differences at 18 months when compared with baseline values in either group of implant users (Table II). Moreover, there were no significant differences in BMD between users of Implanon and Jadelle at baseline and at 18 months of use. Multiple linear regression analysis showed that the variables significantly associated with lower BMD at 18 months of use of both implants and at both evaluation sites (midshaft of the ulna and distal radius) were the corresponding baseline BMD, initial BMI ($P < 0.001$), and the difference in BMI between baseline and 18-months (Table III). Although a few women were using DMPA before the implant insertion, we explored whether the multiple linear regression analysis identified this variable as associated with lower BMD at 18 months of use, when compared with previous use of the other contraceptive methods. No relationship was observed.

Discussion

Our results showed that at 18 months of use, Implanon users presented a significant reduction in BMD (-3.75% ; -0.5 SD) at the midshaft of the ulna; however, there was no significant change at the distal radius (-2% ; -0.3 SD). As far as we know, there is only one study in which BMD was evaluated in users of Implanon (Beerthuizen *et al.*, 2000). The authors studied BMD at the spine, femoral neck, Ward's triangle, trochanter and distal radius of 44 users and 29 non-users up to 2 years, and BMD was similar at baseline and 24 months. Moreover, there were no differences in measurements between Implanon users and non-users. However, this study showed a slight decrease in BMD at the femoral neck, but the magnitude of this decrease failed to reach significance of 1 SD (World Health Organization, 1994).

Implanon inhibits ovulation, and estrogen was reduced to early follicular phase levels at the beginning of implant use. Although estrogen levels show a tendency to increase over the

Table III. Multiple linear regression coefficients of variables influencing bone mineral density at both sections of the forearm evaluated and in both groups of users

Variable	Linear regression coefficient	SE	P-value
Midshaft of the ulna			
Baseline BMD	0.833	0.059	<0.001
Baseline BMI	0.006	0.001	<0.001
Difference in BMI (0 versus 18 months of use)	0.004	0.001	0.002
Constant	-0.097	0.033	0.004
Distal section			
Baseline BMD	0.784	0.083	<0.001
Baseline BMI	0.008	0.001	<0.001
Difference in BMI (0 versus 18 months of use)	0.006	0.002	0.004
Constant	-0.104	0.041	0.010

BMD = bone mineral density; BMI = body mass index.

years of use, there are no cyclical peaks of estrogen. Levels are, however, higher than those observed in users of DMPA (Makarainen *et al.*, 1998), and amenorrhoea occurs in only ~20% of users (Croxatto *et al.*, 1999). Consequently, we did not expect a reduction in BMD because the levels of estradiol were similar to those of non-users.

Users of Norplant or Jadelle showed, at the first year of use, only 14% of the cycles with luteal activity, and this rate increased over the years of use, with declining serum levonorgestrel. In addition, mean estradiol levels were very similar between users and non-user controls; however, cases with low and high levels mainly among those women with menstrual irregularities were observed (Croxatto *et al.*, 1988; Croxatto, 2002). Consequently, as stated with Implanon, due to unaffected estradiol levels, Jadelle could not influence the BMD. The users of Jadelle showed similar results to those of Implanon users, and at 18 months of exposure those women presented a significant reduction in BMD at the midshaft of the ulna (-3.36% ; -0.4 SD), although there were no significant changes at the distal radius (-1% ; -0.2 SD). Although there is no information regarding BMD in users of Jadelle, this implant releases a similar daily amount of levonorgestrel to Norplant and results may therefore be comparable (Croxatto, 2002; Meirik *et al.*, 2003). However, our results may be biased by the fact that the increase in BMI between baseline and 18 months of use may have protected the women against bone loss.

The results of cross-sectional and longitudinal studies in Norplant users have shown no significant differences (Naessen *et al.*, 1995; Taneepanichskul *et al.*, 1997) or increase in BMD (Di *et al.*, 1999; Diaz *et al.*, 1999) compared with non-users. In addition, the larger study conducted by the WHO (Petitti *et al.*, 2000) in 610 Norplant users observed that BMD was lower at the midshaft of the ulna when compared with measurements taken in non-users. However, the difference was only within 1 SD of the mean of the non-users. Nevertheless, no study, with the exception of that conducted by the WHO (Petitti *et al.*, 2000), has evaluated women for >24 months of use.

There are concerns about the use of progestogen-only contraceptives and their impact on BMD, osteopenia, osteoporosis and fracture risk, mainly during the post-menopausal years.

Table II. Bone mineral density according to type of implant use and section of the forearm

	BMD (g/cm^2)		P-value	Distal radius		P-value*
	Midshaft ulna					
Implanon ($n = 56$)						
Baseline	0.479 (0.005)			0.409 (0.005)		
18 months	0.461 (0.006)	0.001		0.401 (0.008)	0.177	
Jadelle ($n = 55$)						
Baseline	0.475 (0.006)			0.396 (0.007)		
18 months	0.459 (0.007)	0.002		0.400 (0.008)	0.694	

*Wilcoxon test.

This concern is greater in users of DMPA due to the transient and profound hypoestrogenism observed during use of this contraceptive method that has been well documented, especially in amenorrhoeic women (Gbolade *et al.*, 1998; Bahamondes *et al.*, 2000). However, even in these users, the effect on BMD is inconsistent, with results from some studies showing a lower BMD compared with non-users (Cundy *et al.*, 1991, 1998; Gbolade *et al.*, 1998; Tang *et al.*, 1999; Petitti *et al.*, 2000), while others show no significant effect (Bahamondes *et al.*, 1999; Perrotti *et al.*, 2001). Most of the studies show a reduction within the limits of 2.5 SD compared with controls. Former users of DMPA could have a lower BMD than former users of other contraceptive methods (Cundy *et al.*, 1991, 1998; Gbolade *et al.*, 1998; Tang *et al.*, 1999; Petitti *et al.*, 2000); however, we did not evaluate these women separately due to the number of cases in each group. Nevertheless, the BMD was not different either at baseline or at 18 months of use in former users of DMPA and of the other contraceptives.

The medical community has other issues still to be resolved regarding the use of hormonal contraceptives and BMD, such as the effect of past use on the future life of women; the effect of use in adolescence and during the pre-menopausal years; and the effect of their use on fracture risk.

Regarding the effect of past use on the future life of women, unfortunately there are few studies in the literature on former users of progestogen-only methods. The exception are data on former users of DMPA which have reported no significant differences between former users and controls controlled for age at start of use and years between cessation of use and the menopause. The explanation could be that the effect of DMPA on BMD is reversible with the cessation of hypoestrogenism (Orr-Walker *et al.*, 1998). In addition, the study by Petitti *et al.* (2000) showed no differences between past users of Norplant implants and never users of this contraceptive.

The effect of the use of Norplant implants on the BMD of adolescents was evaluated in one study (Cromer *et al.*, 1996). BMD was assessed at baseline and after 1 and 2 years of use, and showed an increase of 2.5 and 9.3% at 1 and 2 years of use, respectively, without a significant difference when compared with non-users. There are no data on the effect of implants during the menopausal transition, and the majority of studies have been carried out in women ≤ 40 years of age. Our data do not permit us to draw conclusions about the effect of these implants on adolescents or in women over 40 years of age because only three women in our sample population were under 20 or over 40 years old.

There is no information available on the effect of progestogen-only implant use on fracture risk. There is only one study (Lappe *et al.*, 2001) which used ultrasonography to evaluate stress fracture in female military recruits and found that current use of DMPA at baseline presented an increased risk [relative risk (RR) 1.7; 95% confidence interval (CI) 1.01–2.90]. The other significant variables were current or past smoking, alcohol drinking of >10 drinks/week, corticosteroid use and lower adult weight.

Our study showed a significant reduction in BMD at the midshaft of the ulna; however, this reduction remained within the limit of 1 SD. These results must be interpreted with caution because

we do not know whether this loss is of clinical significance during long-term use or whether these women may return to pre-treatment BMD values following discontinuation of the method. In addition, although the reduction in BMD was small (World Health Organization, 1994), we do not know whether it has the same effect as the reduction that occurs during breast-feeding (Diaz *et al.*, 1999; Karlsson *et al.*, 2001) or whether it has any significant effect on fracture risk after the menopause (Cefalu, 2004).

This study used a larger sample size than that in a previous study carried out with Implanon (Beerthuis *et al.*, 2000). Moreover, it is the first study in which Implanon is compared with Jadelle, and the study was carried out independently of the manufacturer of either contraceptive implant (Smith, 2003). The limitations to our study are that we measured BMD only at the forearm, whereas the lumbar spine and the femoral neck are the anatomical sites most predictive of fracture risk, although forearm BMD also provides a good predictive value (Marshall *et al.*, 1996). Moreover, BMD was evaluated only at 18 months of use, whereas the effects of hormonal contraceptives may be observed over many years of use and even after discontinuation. However, it has been suggested that the effect of the past use of progestogen-only contraceptives on BMD may be eliminated following discontinuation of use (Orr-Walker *et al.*, 1998; Petitti *et al.*, 2000). In addition, although BMD is one of the best indicators of bone health, risk of fracture is a better indicator but one that cannot be evaluated.

In conclusion, users of both contraceptive implants showed lower BMD at midshaft of the ulna but similar BMD at the distal radius at 18 months of use when compared with baseline. This cohort of women is currently being followed-up and we will measure BMD again at 36 months of use.

Acknowledgements

The Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brazil provided partial financial support under award #03/083917. The contraceptive implants were donated by UNDP/UNFPA/World Bank/WHO Special Programme in Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, Geneva, Switzerland, as part of the study #A15229.

References

- Armitage P (1971) *Statistical Methods in Medical Research*, 3rd edn. A Halsted Press Book, John Wiley and Sons, New York.
- 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, 728–735.
- Bahamondes L, Perrotti M, Castro S, Faundes D, Petta C and Bedone A (1999) Forearm bone density in users of Depo-Provera as a contraceptive method. *Fertil Steril* 71, 849–852.
- Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L, Marchi NM, Castro S, Diaz J and Faundes A (2000) The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera. *Contraception* 62, 23–27.
- Banks E, Berrington A and Casabonne D (2001) Overview of the relationship between use of progestogen-only contraceptives and bone mineral density. *Br J Obstet Gynaecol* 108, 1214–1221.
- Beerthuis R, van Beek A, Massai R, Makarainen L, Hout J and Bennink HC (2000) Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod* 15, 118–122.
- Cefalu CA (2004) Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr Med Res Opin* 20, 341–349.

- 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 Pediatr* 129,671–676.
- Croxatto HB, Diaz S, Pavez M and Brandeis A (1988) Estradiol plasma levels during long-term treatment with Norplant subdermal implants. *Contraception* 38,465–475.
- Croxatto HB (2002) Progestin implants for female contraception. *Contraception* 65,21–27.
- Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh BH and van Beek A (1999) A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Hum Reprod* 14,976–981.
- Cundy T, Evans MC, Roberts H, Wattie D, Ames R and Reid IR (1991) Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Br Med J* 303,13–16.
- 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* 92,569–573.
- Curtis KM (2002) Safety of implantable contraceptives for women: data from observational studies. *Contraception* 65,85–96.
- Di X, Li Y, Zhang C, Jiang J and Gu S (1999) Effects of levonorgestrel-releasing subdermal contraceptive implants on bone density and bone metabolism. *Contraception* 60,161–166.
- 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* 14,2499–2505.
- Gbolade B, Ellis S, Murby B, Randall S and Kirkman R (1998) Bone density in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. *Br J Obstet Gynaecol* 105,790–794.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D *et al.* (2005a) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16,155–162.
- Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H and Tenenhouse A (2005b) Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 16,737–742.
- Karlsson C, Obrant KJ and Karlsson M (2001) Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int* 12,828–834.
- Lappe JM, Stegman MR and Recker RR (2001) The impact of lifestyle factors on stress fractures in female Army recruits. *Osteoporos Int* 12,35–42.
- Makarainen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B and Coelingh Bennink H (1998) Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 69,714–721.
- Marshall D, Johnell O and Wedel H (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 312,1254–1259.
- Meirik O, Fraser IS, d'Arcangues C and the WHO consultation on implantable contraception for women (2003) Implantable contraceptives for women. *Hum Reprod Update* 9,49–59.
- Naessen T, Olsson SE and Gudmundson J (1995) Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women. *Contraception* 52,35–39.
- Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Cundy T and Reid IR (1998) The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49,615–618.
- 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* 76,469–473.
- 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* 95,736–744.
- Pocock SJ (1987) *Clinical Trials: A Practical Approach*. John Wiley and Sons, Chichester.
- Recker RR, Davies KM, Henders SM, Heaney RP, Stegman MR and Kimmel DB (1992) Bone gain in young adult women. *J Am Med Assoc* 267,2403–2408.
- Riggs BL and Melton JL III (1986) Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314,1676–1686.
- Schonau E. (2004) The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol* 19,825–831.
- Schonau E (2004) The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol* 19,825–831.
- Smith R (2003) Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *Br Med J* 326,1202–1205.
- Tang OS, Tang G, Yip P, Li B and Fan S (1999) Long-term depot-medroxyprogesterone acetate and bone mineral density. *Contraception* 59, 25–29.
- Taneepanichskul S, Intaraprasert S, Theppisai U and Chaturachinda K (1997) Bone mineral density during long-term treatment with Norplant implants and depot medroxyprogesterone acetate. A cross-sectional study of Thai women. *Contraception* 56,153–155.
- United States Food and Drug Administration (2004) Talk Paper Black Box Warning Added Concerning Long-Term Use of Depo-Provera Contraceptive Injection. November 17.
- World Health Organization (1994) 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).
- World Health Organization (2004) Medical eligibility criteria for contraceptive use 3rd ed. Geneva.
- World Health Organization (2005) WHO Statement on hormonal contraception and bone health. July.

Submitted on August 9, 2005; resubmitted on September 19, 2005; accepted on September 26, 2005

5. Conclusões

- As usuárias de implantes contraceptivos apresentaram diminuição significativa da DMO na região do rádio distal e similar na região ultradistal do rádio, quando avaliadas aos 18 meses de uso.
- Não houve diferença na DMO entre as usuárias dos dois modelos de implantes.
- A análise múltipla mostrou que mulheres com maior índice de massa corporal (IMC) apresentaram maior DMO.

6. 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 Depo-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.

Beerthuizen R, van Beeck A, Massai R, Makarainen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. **Hum Reprod** 2000; 15:118-2.

Bianco AC, Marone MMS, Lewin S. Determinantes da massa óssea. In: **Métodos de investigação diagnóstica da massa óssea**. São Paulo: Unidade de Densitometria Óssea; 1996. p.9-33.

Bikle DD. Alcohol-induced bone disease. In: Simmopoulus AP, Galli C (eds). **Osteoporosis: Nutritional Aspects**. San Francisco: Karger; 1993. 73:53-79.

Bongaarts J, Johansson E. Future trends in contraception in the developing world: prevalence and method mix. Policy Research Division Working Papers n°.141. New York: **Population Council**, 2000.

Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82:57-62.

Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. **J Pediatr** 1995; 126:551-6.

Chikamata D, Miller S. Health services at the clinic level and implantable contraceptives for women. **Contraception** 2002; 65:97-106.

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.

Croxato HB. Progestin implants. **Steroids** 2000; 65:681-5.

Croxato HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. **Contraception** 2002; 65:21-7.

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 Helsinque 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>.

Di X, Li Y, Zhang C, Jiang J, Gu S. Effects of levonorgestrel-releasing subdermal contraceptive implants on bone density and bone metabolism. **Contraception** 1999; 60:161-6.

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

Diaz S, Reyes MV, Zepeda A, Gonzalez GB, Popez 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; 14:2499-505.

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

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.

Fässler ALC, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. **Pediatric Clin North Am** 1995; 42:811-24.

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

Hague S, Mackenzie IZ, Bicknell R, Rees C. In-vivo angiogenesis and progestogens. **Hum Reprod** 2002; 17:786-93.

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.

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

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.

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

Lappe JM, Stegman MR, Recker RR. The impact of lifestyle factors on stress fractures in female Army recruits. **Osteoporos Int** 2001; 12:35-42.

Levis S, Altman R. Bone densitometry: clinical consideration. **Arthritis Rheum** 1998; 41:577-87.

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.

Liu JM, Zhao HY, Ning G, Zhao YJ, Zhang LZ, Sun LH, et al. Relationship between body composition and bone mineral density in healthy young and premenopausal Chinese women. ***Osteoporos Int*** 2004; 15:238-42.

Luckey 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.

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

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

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

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

National Institute of Health. ***Consensus Development Conference Statement***. March 2000; 27-29.

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 pos-menopausal women. ***Clin Endocrinol*** 1998; 49:615-8.

Paiva LC, Pinto-Neto AM, Faundes A. Bone density among long-term users of medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. ***Contraception*** 1998; 58:351-5.

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. 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.

Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sam Brook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults a twin study. **J Clin Invest** 1987; 80:706-10.

Rapuri PB, Gallagher JC, Balhom KE, Ryschon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. **Bone** 2000; 27:429-36.

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

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.

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

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

Shaaban MM, Segal S, Salem HT, Ghaneimah SA, Khalifa EAM, Ahmed AG. Sonographic assesment of ovarian and endometrial changes during long-term Norplant use and their correlation with hormonal levels. **Fertil Steril** 1993;59:998-1002.

Taneepanichskul S, Intaraprasert S, Theppisai U, Chaturachinda K. Bone mineral density during long-term treatment with Norplant implants and depot megroxyprogesterone acetate. A cross-sectional study of Thai women.

Contraception 1997; 56:153-5.

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.

WHO. World Health Organization. ***Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis***: Tech Rep Ser n°. 843. Geneva. 1994.

WHO. World Health Organization. ***Research on the menopause in the 1990s***: WHO Tech Rep Ser n° 866. Geneva.1996.

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

7. 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).

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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 de dois modelos de implantes subdérmicos contraceptivos 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 do tecido ósseo no meu antebraço através de um aparelho de raios-X. Estes exames serão repetidos após dezoito meses do uso do anticoncepcional.

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, Enf^a. Maria Cecília M. Dantas, RG: 11319491; pelo telefone 37887176 ou no Ambulatório de Planejamento Familiar de segunda a sexta-feira das 8h30-15h30.

Fui informada também que posso contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp, através do número 37888936.

Assinatura da paciente

Data ____/____/____

Assinatura do investigador

8.2. Anexo 2 – Check list

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

8.3. Anexo 3 – Ficha de coleta de dados

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE MULHERES USUÁRIAS DE IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS	
FICHA DE COLETA DE DADOS	Nº NO ESTUDO :

Data: Iniciais Pf Idade: Anos

Implanon ☐ Jadelle ☐ Inserção Último método contraceptivo utilizado antes do Implante: _____

G ☐ P ☐ A ☐ C ☐ Dum Raça: Branca ☐ Não Branca ☐

Peso Kg Altura Cm Imc: Uso de tabaco: Não ☐ Sim ☐

Ocupação: _____

Amamentou: Não ☐ Sim ☐ Tempo total Meses Tempo de amamentação exclusiva (No total de filhos): meses

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

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

Você consome bebidas alcoólicas? Não ☐ Sim ☐ ⇒ Há quanto tempo? anos Quantas doses/dia?

DADOS DA DENSITOMETRIA

Inicial (data): Rádio Distal: g/cm² Ultra Distal: g/cm²

18 Meses:

Peso Kg Imc:

Mantém o hábito de fumar: Sim ☐ Não ☐

Data: Rádio Distal: g/cm² Ultra Distal: g/cm²