

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/08/2022.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL
PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

FACULDADE DE MEDICINA

Lilian Rodrigues Orsolini

**Anticoncepcionais hormonais orais
de baixa dose na adolescência e
repercussões sobre a massa
óssea: dois anos de uso**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Titular Tamara Beres Lederer Goldberg

Botucatu

2020

Lilian Rodrigues Orsolini

**Anticoncepcionais hormonais orais
de baixa dose na adolescência e
repercussões sobre a massa
óssea: dois anos de uso**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Titular Tamara Beres Lederer Goldberg

Botucatu

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Orsolini, Lilian Rodrigues.

Anticoncepcionais hormonais orais de baixa dose na
adolescência e repercussões sobre a massa óssea : dois
anos de uso / Lilian Rodrigues Orsolini. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Tamara Beres Lederer Goldberg
Capes: 40101150

1. Adolescentes. 2. Anticoncepcionais. 3. Densidade
óssea. 4. Remodelação óssea.

Palavras-chave: Adolescentes; Anticoncepcional;
Contraceptivos; Densidade óssea; Remodelação óssea.

DEDICATÓRIA

A **Deus**, pelo seu imenso amor e misericórdia.
Todo-Poderoso, que era, é e há de vir.
Porto seguro nos momentos de aflição.

Aos meus amados pais, **Eduardo e Mariza**, pelo apoio e incentivo,
sempre em busca da felicidade e do conhecimento.

À minha irmã querida e melhor amiga, **Fernanda**, presente de Deus,
participando em todos os momentos, sempre com as perfeitas palavras de
encorajamento.

Ao meu querido irmão, **Fábio** e sua linda família, que me alegra a cada
dia e me ensina a enxergar o lado positivo em tudo e a agradecer sempre.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora **Prof^a. Titular Tamara Beres Lederer Goldberg** por sua paixão inspiradora pela ciência, sua busca incansável do conhecimento e por seus enriquecedores questionamentos e correções sempre buscando o meu melhor, sem esquecer da paciência de uma mãe.

A Enf^a. **Mestre Talita Domingues Caldeirão**, parceira na execução do trabalho.

Ao Departamento da Pediatria representado pela **Dr^a. Anapaula da Conceição Bisi Rizzo**, pela **Dr^a. Talita Poli Biason** e pela **Prof^a. Dra. Carla Cristiane da Silva** que construíram os pilares desse projeto.

Ao **Paulo César Lopes** e ao **Fabiano Luís Michelin**, funcionários do Departamento de Pediatria, pela editoração deste trabalho.

Ao Departamento de Ginecologia, pela aproximação e aperfeiçoamento da docência.

Aos funcionários da Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu pela realização dos exames de idade óssea e densitometria.

Ao **Prof. Altamir Santos Teixeira**, colaborador nos laudos dos exames de imagem.

Ao UNIPLEX, representado pela **Prof^a Dr^a. Cilmary Suemy Kurokawa**, pela **Mestre Márcia Tenório Delneri** e pela **Mestre Maria Regina Moretto de Oliveira**, pela organização das coletas e imenso cuidado com o manejo e armazenamento das amostras, pela realização das análises dos

marcadores, e pelas correções sempre pertinentes à pesquisa.

Ao Departamento de Estatística representado pelo **Prof. Dr. Hélio Nunes** que, com seu conhecimento e questionamento, contribuiu para o crescimento e conclusão do trabalho.

A **Cynthia Scolástico C. de Souza** do Escritório de Apoio à Pesquisa, pela disponibilidade para ajudar.

À nutricionista doutoranda **Sarah Maria Barneze Costa** pela realização da análise do recordatório alimentar.

Aos funcionários da seção de Pós-Graduação do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Unesp de Botucatu.

À Unimed Assis pelo patrocínio e incentivo à pesquisa, indispensáveis para a realização desta pesquisa.

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; número 2007/07731-0, 2011/05991-0, e 2015/04040-2) pelo financiamento e apoio a pesquisa.

À Pró-Reitoria de Pesquisa da UNESP pelo apoio a pesquisa.

Aos laboratórios de análises clínicas de Assis Dr. Joelson e Bioanálise e da Faculdade de Medicina de Botucatu pelas coletas de sangue das adolescentes do projeto.

Ao Instituto de Atendimento Médico de Assis (IAM) e **Prof. Dr. Waldir Modotti** pela parceria na coleta dos exames.

Às adolescentes, aos pais e responsáveis por confiarem suas filhas aos meus cuidados.

À aluna **Maria Paula**, por me inspirar na caminhada da docência.

Ao **Bruno Henrique**, por embarcar nessa aventura ao meu lado e incentivar sempre meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus amigos e familiares, pela paciência quando da minha ausência e pelo incentivo à vitória.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.

EPÍGRAFE

A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita.

Mahatma Gandhi

RESUMO

Introdução: A adolescência representa um período de extrema importância, em razão do intenso processo de transformações biológicas e psicossocioemocionais. Destacam-se, na puberdade, o ganho expressivo de massa óssea e o despertar da sexualidade - importante descoberta do adolescente - que implica muitas vezes no início da atividade sexual e na prescrição precoce de métodos contraceptivos. As evidências quanto aos efeitos do uso de contraceptivos hormonais sobre a aquisição de massa óssea, durante a adolescência, são limitadas e a literatura é contraditória quanto aos resultados observados.

Objetivo: Avaliar o comportamento do metabolismo ósseo de dois grupos de adolescentes saudáveis, usuárias de anticoncepcional hormonal oral (ACHO), ACHO 1: Etinilestradiol (EE) 20 µg / Desogestrel 150 µg ou ACHO 2: EE 30 µg / Drospirenona 3 mg, durante um período de dois anos de uso, comparativamente a um grupo-controle de adolescentes não-usuárias de ACHO.

Métodos: Trata-se de um estudo longitudinal controlado não-randomizado (quase experimental) com a participação de 168 adolescentes, divididas nos três grupos. As adolescentes foram submetidas ao exame de Densitometria Óssea por atenuação de raio X de dupla energia (DXA) e dosagem de biomarcadores ósseos, Fosfatase Alcalina Óssea (FAO) e Osteocalcina (OC) no momento basal e 24 meses da inclusão no estudo.

Resultados: As não-usuárias incorporaram mais massa óssea em todos os sítios analisados, quando comparadas com os grupos ACHO 1 e ACHO 2 ($p < 0,05$). Os três grupos apresentaram redução nas concentrações dos marcadores de formação óssea sem diferença estatística.

Conclusão: Observa-se prejuízo na aquisição de massa óssea em adolescentes saudáveis, usuárias de anticoncepcionais hormonais combinados comparadas ao grupo-controle, sendo mais evidente o impacto negativo no grupo das adolescentes usuárias de anticoncepcionais que continham EE 30µg.

Palavras-chave: adolescentes, anticoncepcional, contraceptivos, densidade óssea, reabsorção óssea, remodelação óssea.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre as variáveis antropométricas, densitométricas e os marcadores de formação óssea, no momento basal, observados nos três grupos de adolescentes (o grupo-controle e os dois grupos de usuárias de contraceptivos).

Tabela 2. Comparação entre as variáveis antropométricas, densitométricas e os marcadores de formação óssea, após 24 meses, observados nos três grupos de adolescentes (o grupo-controle e os dois grupos de usuárias de contraceptivos).

Tabela 3. Variação evolutiva, em valores absolutos, dos parâmetros antropométricos, densitométricos e de marcadores ósseos nos três grupos acompanhados por 24 meses.

Tabela 4. Comparação entre as variáveis antropométricas, densitométricas e os marcadores de formação óssea, das adolescentes que permaneceram no estudo por 24 meses frente as excluídas. Momento basal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo das participantes incluídas na pesquisa e sua permanência após vinte e quatro (24) meses de acompanhamento.

ABREVIATURAS

ACHO Anticoncepcional combinado hormonal oral

EE Etinilestradiol

IO Idade óssea

DXA Densitometria óssea

FAO Fosfatase alcalina óssea

OC Osteocalcina

S-CTx Telopectídeo-carboxiterminal

DMO Densidade mineral óssea

GnRH Hormônio liberador de gonadotrofinas

LH Hormônio luteinizante

FSH Hormônio folículo estimulante

GH Hormônio de crescimento

IGF-1 Fator de crescimento semelhante à insulina

TRH Terapia de reposição hormonal

IL Interleucina

OPG Osteoprotegerina

TNF Fator de necrose tumoral

PVC Pico de velocidade de crescimento

CMO Conteúdo mineral óssea

IST Infecções sexualmente transmissíveis

IMC Índice de massa corpórea

TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido

DMPA Acetato de medroxiprogesterona

ISCD *International Society for Clinical Densitometry*

LARC Métodos contraceptivos de longa duração

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Revisão de Pesquisas sobre Densitometria e Marcadores Ósseos em Adolescentes e Jovens que utilizam Anticoncepcionais Hormonais	27
2. OBJETIVOS	32
2.1 OBJETIVO GERAL	32
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
3. SUJEITOS E MÉTODOS	34
3.1 CÁLCULO AMOSTRAL	41
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
3.3 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	42
3.4 FINANCIAMENTO	42
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	43
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
7. ANEXOS	82

1. INTRODUÇÃO

A adolescência constitui-se um período de muitas transformações físicas (anatômicas), hormonais, sociais e psicológicas. A puberdade marca essa transição fisiológica com alterações puberais que se iniciam, geralmente, com a aceleração do crescimento, desenvolvimento das mamas, seguidos do aparecimento dos pelos pubianos e, por fim, a menarca (1).

A população brasileira de adolescente é composta por aproximadamente 35 milhões de pessoas (2). Segundo a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 18% da população estão entre os limites etários de 10 a 20 anos incompletos (3).

A puberdade é caracterizada por uma cascata de eventos ativada por um eixo neuroendócrino, que engloba o hipotálamo, a hipófise e as gônadas, inicialmente suprimido durante a infância. O exato sinal que desencadeia esses eventos ainda não está completamente elucidado, mas pesquisadores buscam esclarecer os fenômenos envolvidos (4). A literatura aponta o papel central dos neurônios kisspeptina, presentes no hipotálamo e responsáveis pela ativação do eixo neuroendócrino (5). Estudos em modelos animais demonstram aumento de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e hormônio luteinizante (LH) com a administração de kisspeptinas (6). Mutações nos genes *KISS1* ou *KISS1R*, também

conhecidos como GPR54, acarretam-lhes a sua inativação, da qual resulta hipossecreção de gonadotrofinas e consequente hipogonadismo hipogonadotrófico (7). Outro importante fator envolvido nesse complexo fenômeno da puberdade é a leptina, produzida pelos adipócitos, em interação com a kisspeptina (8). A diminuição da expressão de receptores de leptina, presentes em neurônios KISS 1 do núcleo arqueado, resulta em falha no desencadeamento da puberdade (5).

Por outro lado, a puberdade de adolescentes do sexo feminino inicia-se mais precocemente quando elas apresentam concentrações mais elevadas de leptina e aumento do percentual de gordura corporal (9).

O hipotálamo secreta o GnRH que estimula a hipófise anterior, através da circulação do sistema porta-hipofisário, a produzir os hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH). O GnRH é um decapeptídeo de meia vida curta liberado de forma pulsátil. Durante a infância, os pulsos de GnRH apresentam-se baixos. A pulsatilidade aumenta em diferentes amplitudes e frequências, principalmente à noite, no período de sono e dos sonhos, quando ocorrem os movimentos oculares rápidos (MOR), estabelecendo-se, então, a puberdade inicial (4)(10).

As gonadotrofinas estimulam a maturação ovariana e a síntese gonadal de esteróides sexuais. O LH estimula as células da teca a produzirem precursores androgênicos, e o FSH estimula a enzima aromatase, presente nas células da granulosa, a converter androgênios em estrogênios (teoria das duas células – duas gonadotrofinas) (11)(12).

O estrogênio em sinergia com o hormônio de crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) desencadeiam o crescimento longitudinal.

O estirão de crescimento ocorre, comumente, mais cedo em adolescentes do sexo feminino, que em meninos. Em geral, acontece dois anos após o desenvolvimento das mamas e antecede, em um ano, à menarca, ocorrendo o pico máximo de velocidade de crescimento (PVC), quando as meninas estão em estágio M3 de mamas pelos critérios de Tanner (4). A massa óssea adquirida por um indivíduo inicia-se desde a fase embrionária e atinge um platô próximo aos 18 anos (13)(14), alcançando 92% da massa óssea total até essa idade (15). O pico de massa óssea de um indivíduo é definido pela aquisição máxima de massa óssea durante a juventude, após estabelecido seu crescimento longitudinal (16). A perda dessa janela de oportunidade exerce influência negativa sobre a saúde óssea na idade adulta e senil, com maior risco de osteopenia/osteoporose e, conseqüentemente, de fraturas (17). A cada 10% de incremento de massa óssea na adolescência, diminui em 50% o risco de fraturas e atrasa-se em 13 anos o surgimento da osteoporose (18)(19).

A osteoporose afeta mais de 10 milhões de pessoas no Brasil. Trata-se de uma doença ósteometabólica caracterizada pela deterioração da microarquitetura e fragilidade ósseas. É responsável por um gasto

financeiro expressivo do sistema de saúde, consequente a fraturas, seu principal desfecho.

Estima-se, nos Estados Unidos, um custo anual de aproximadamente 18 milhões de dólares com gastos relacionados aos cuidados com a saúde dos pacientes que sofreram fraturas osteoporóticas (20).

A prevalência de fratura por fragilidade óssea nas mulheres acima de 40 anos, que se distribuem por todo território nacional, é de 15,1%, segundo o estudo BRAZOS, cujos dados foram obtidos em 2006 (21).

As fraturas aumentam o risco de morbidade e mortalidade entre os acometidos, principalmente mulheres na menopausa, podendo ser responsáveis por 21 % dos óbitos de mulheres no primeiro ano após o evento (20). A baixa densidade mineral óssea (DMO) é o principal preditor do risco de fraturas (22).

Yilmaz e colaboradores evidenciaram que a aquisição de massa óssea se relaciona ao avanço do estadiamento puberal de Tanner, sendo mais significativo entre os estadiamentos 3 e 4 (23), como observado num estudo brasileiro, em que foram incluídas 101 adolescentes, selecionadas com critérios precisos (24).

Matkovic e colaboradores conduziram um estudo sobre a massa óssea, realizando a densitometria óssea (DXA) de 265 mulheres, de oito a 50 anos, e observaram a evolução desse processo (17). A maior taxa de incremento ósseo (fêmur proximal e coluna) foi encontrada ao final da

adolescência, quando atingiu a estabilidade após os 18 anos e daí até a perimenopausa. Baxter-Jones e pesquisadores, em 2011, apoiaram os achados acima descritos, ao analisarem uma coorte de participantes de oito a trinta anos, indicando o período de maior aquisição de massa óssea nos dois primeiros anos após o pico de velocidade de crescimento, com pequena variação entre os sítios analisados. A aquisição se deu relativamente com mais precocidade no colo do fêmur do que em outros locais, a saber, na coluna e no corpo total (25).

Sabe-se que o osso possui funções biomecânicas, como a locomoção, a sustentação e a proteção de órgãos internos, o sistema nervoso e a medula óssea; possui ainda a função metabólica, inclusive a da regulação do pH sérico e a da concentração de minerais, além de ser considerado um órgão endócrino. Produz Osteocalcina, um marcador biologicamente ativo no metabolismo da glicose e da gordura, sendo capaz de influenciar nos mecanismos de liberação, sensibilidade e resistência à insulina (26).

O tecido ósseo é composto de estruturas macroscópicas de osso compacto e esponjoso. O osso compacto encontra-se principalmente na diáfise e forma uma camada externa de proteção à medula óssea. O osso esponjoso constitui-se de cavidades intercomunicantes; é frequentemente encontrado nas epífises e constitui a maior parte de ossos curtos e planos. A matriz óssea é formada de material orgânico, sendo 90% dele colágeno, e de material inorgânico, principalmente cristais de hidroxiapatita (27). O

metabolismo ósseo é marcado pelo equilíbrio entre os processos de formação e reabsorção. A remodelação óssea envolve ciclos orquestrados por duas células principais: os osteoblastos, células de linhagem mesenquimal, responsáveis pela formação óssea, e os osteoclastos, células de reabsorção provenientes da linhagem hematopoiética (13)(14).

Os osteoclastos são ativados, recrutados e degradam a matriz óssea, mediante enzimas proteolíticas, liberando fragmentos de colágeno. As lacunas formadas na superfície óssea recebem inicialmente os macrófagos e, na sequência, os osteoblastos, que preencherão essas lacunas, por meio de síntese e depósito de matriz óssea, efetuando a mineralização.

A saúde óssea sofre influência de fatores endógenos como os transmitidos pela genética e exposição aos hormônios sexuais e, fatores exógenos, como atividade física, nutrição, tabagismo e uso de medicamentos (14)(28)(29).

Boot e colaboradores observaram relação entre a menarca, que ocorre em idades mais precoces, e maior densidade óssea, destacando o relevante papel do estrogênio na aquisição de massa óssea (30). Os mecanismos exatos, que explicam essa relação, ainda não estão totalmente compreendidos.

A deficiência estrogênica, observada no período pós-menopausa, provoca aumento na reabsorção em detrimento da formação óssea, com consequente perda da massa óssea (31)(32). Resultados do grande estudo

observacional *Women's Health Initiative* reforçam essa afirmação, quando mulheres, no climatério, tratadas por meio de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) com estrogênio conjugado equino, obtiveram aumento de densidade mineral óssea e redução do risco de fraturas (33).

Os resultados da metanálise de Wells e colaboradores, em 2002, acrescentaram a essas evidências um aumento de 6,8% na DMO da coluna lombar de mulheres tratadas, em período pós-menopausa, com TRH, aumento que contribuiu para enfatizar o importante papel do estrogênio na massa óssea (34).

O estrogênio age diretamente em receptores presentes nas células de formação e reabsorção ósseas. Sua ação consiste tanto na inibição da produção de interleucinas (IL-1 β , IL-6) e prostaglandinas (E₂), importantes reguladores da reabsorção, como no estímulo da produção de osteoprotegerina (OPG), membro da família fator de necrose tumoral (TNF), conhecido, também, como fator inibidor da osteoclastogênese (31)(35)(36).

Estudos experimentais realizados com células osteoblásticas demonstram o estímulo da secreção de OPG na presença de 17 beta Estradiol, assim como um aumento de sua expressão gênica (36).

Para a compreensão da fisiologia óssea e, principalmente, da avaliação da massa óssea, o acompanhamento da densidade mineral óssea (DMO) é considerado uma ferramenta importante, sendo seu emprego sugerido nessa avaliação em todas as faixas etárias, da infância à senilidade. A absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) é

considerada o método mais adequado para avaliação de conteúdo mineral ósseo (CMO) e DMO de crianças e adolescentes. Trata-se de método rápido, reprodutível, seguro, não-invasivo, preciso e de baixa exposição à radiação (37)(38). A coluna lombar e o corpo total, com e sem o segmento da cabeça, são os sítios esqueléticos considerados ideais, para avaliação do CMO e para medidas de DMO, na maioria dos pacientes pediátricos e nos da faixa etária da adolescência (16)(38).

Entretanto, sabemos que a DMO é uma medida pontual estática e, portanto, não reflete as alterações dinâmicas que o tecido ósseo está sofrendo na ocasião da realização do exame e do período próximo que antecede sua realização. Para suprir essa limitação e, dessa forma, melhorar a sensibilidade e especificidade na avaliação do risco de fraturas, marcadores bioquímicos de remodelação óssea vêm sendo analisados.

A análise e acompanhamento dos níveis séricos dos biomarcadores ósseos são úteis para o entendimento do processo de remodelação, investigação de doenças ósseas, além de permitirem avaliar a resposta ao tratamento dessas doenças (39)(24). São moléculas derivadas da síntese ou da degradação de matriz óssea e dividem-se em duas categorias: a de formação óssea, como a Osteocalcina (OC) e a Fosfatase Alcalina Óssea (FAO), e a de reabsorção, como o fragmento telopeptídeo-carboxiterminal (S-CTx) (40).

O S-CTx é considerado um dos interligadores do colágeno, produtos da degradação do colágeno tipo I pela ação dos osteoclastos. Níveis

elevados de S-CTx indicam rápida perda óssea e se correlacionam com risco de osteoporose e fraturas (22).

A OC é a proteína não-colágena da matriz óssea mais abundante e produzida por osteoblastos diferenciados. Relaciona-se à mineralização da matriz osteoide e as vitaminas D e K1 são importantes cofatores. Imunoensaios demonstram correlação entre valores elevados de OC com aumento da formação óssea como no hipertireoidismo e nas metástases ósseas (24). A FAO consiste numa enzima específica encontrada na membrana plasmática de osteoblastos e está envolvida nos processos de formação e mineralização óssea (41).

A literatura aponta para correlações negativas significativas entre as concentrações de biomarcadores de remodelação óssea e a idade cronológica, idade óssea, desenvolvimento das mamas e valores de DMO, durante a segunda década de vida, indicando que, quanto mais maduras são essas meninas e maior a aquisição de massa óssea verificada nesse período, menores são as concentrações de seus marcadores ósseos (23)(24)(43). Além disso, Tuchman e colaboradores destacam a relação dos biomarcadores ósseos e o pico de velocidade de crescimento (PVC) (42).

van Coeverden e colaboradores observaram concentrações de biomarcadores progressivamente maiores e coincidentes com o PVC e as mais baixas concentrações ao final da puberdade, período no qual se observa uma queda na velocidade de crescimento, sendo os níveis dos

biomarcadores muito semelhantes àqueles observados na idade adulta (44).

Callegari e colaboradores definiram valores de referências para marcadores ósseos em jovens de 16 a 25 anos e evidenciaram queda nas concentrações de CTX e PINP (propeptídeo colágeno tipo 1) com a progressão da idade (45), ressaltando que, ao avaliarem os marcadores selecionados ao término da adolescência, os resultados apresentaram comportamento semelhante aos descritos por van Coeverden (44).

A adolescência também é marcada pelo despertar da sexualidade. Uma pesquisa realizada pelo *Projeto Sexualidade* (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), entre 2000 e 2004, revela que adolescentes iniciam sua atividade sexual na faixa entre os 13 e os 17 anos de idade (46). Segundo uma pesquisa realizada em 2015 pelo IBGE (47), 19,5% das meninas e 36% dos meninos, todos eles escolares, que frequentavam o 9º ano do ensino fundamental, de escolas públicas e privadas, já tinham tido relação sexual alguma vez.

Os dados do IBGE também são alarmantes quanto aos elevados índices de gravidez na adolescência. Segundo dados apresentados pelo Ministério da Saúde, do total de partos ocorridos em 2018 - quase três milhões - , 15,1% eram de menores de 19 anos, 0,6% dos quais foram de adolescentes entre 10 e 14 anos, e 14,5%, entre 15 e 19 anos (48).

Não podemos deixar de citar que as complicações relacionadas à gravidez na adolescência estão entre as principais causas de morte de mulheres de 15 a 19 anos e que 15% das mortes maternas ocorrem em menores de 19 anos (49).

Esses dados, apesar de extremamente graves, apresentaram uma queda em relação aos de 2017; destaca-se a importância de expandir projetos de educação em saúde na faixa etária referida e de divulgar os resultados atingidos. Mais de 80% dos escolares do 9º ano recebem orientação sobre Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) e prevenção de gravidez nas escolas (47). Entretanto, muitas adolescentes não têm expectativas de uma carreira promissora, ou mesmo metas a serem alcançadas, sendo a maternidade a única possibilidade que surge como opção de vida, ou como uma escolha ou desejo pessoal.

Com o propósito de reduzir esses índices inquietantes, métodos contraceptivos são prescritos para mulheres cada vez mais jovens. O mais utilizado pelas adolescentes é o anticoncepcional combinado hormonal oral (ACHO) por ser livre o acesso a ele e fácil o uso.

Um estudo canadense observou redução, na idade de iniciar o uso de anticoncepcionais, de 19 anos, em 1997, para 16 anos, em 2014 (50). Vale ressaltar, também, seu uso com o objetivo de tratamento de doenças, como dismenorreia, irregularidade menstrual, síndrome dos ovários policísticos e acne em idades cada vez mais precoces, não se enfatizando apenas a contracepção.

Os métodos hormonais estão entre os mais seguros, mas a dupla proteção, que combina contracepção de barreira e método hormonal, deve ser sempre encorajada com o objetivo de evitar a gravidez e a transmissão de IST.

Diante de todos esses pontos colocados em destaque, na introdução deste estudo, restam dúvidas e indagações, que nos levam a propor esta questão: Que efeitos tem, a longo prazo, sobre a massa óssea, um início mais precoce do uso de ACHO, na adolescência?

A maioria dos anticoncepcionais hormonais orais são combinações de diferentes progestágenos e estrogênios e possuem mais comumente, em sua composição, o Etinilestradiol (EE), estrogênio sintético, componente responsável pela estabilidade do endométrio e por potencializar o efeito supressor do progestágeno. Ambos os hormônios, Estradiol e Etinilestradiol, agem em receptores estrogênicos, através dos mesmos mecanismos biológicos, sendo reconhecida a potência maior do EE sobre os tecidos alvo (51). Porém, os efeitos dos contraceptivos hormonais sobre a saúde óssea das adolescentes não parecem refletir a potente atividade estrogênica do EE.

As evidências são conflitantes quanto à influência do uso de contraceptivos hormonais orais sobre a massa óssea dessas jovens mulheres. Entretanto, não há discordância entre os especialistas quanto à prescrição de ACHO, compostos de doses cada vez menores de Etinilestradiol, para a redução de complicações tromboembólicas (52).

A heterogeneidade dos estudos referentes ao número de participantes, ao tipo de contraceptivo, à randomização dos grupos, aos critérios de seleção, ao período de observação, e à interferência de fatores, como atividade física e ingestão de cálcio e vitamina D, dificulta a compreensão dos possíveis efeitos relacionados, exclusivamente, ao uso de ACHO sobre o incremento da massa óssea de adolescentes e sobre seu impacto quanto ao risco de osteoporose na vida senil (53).

1.1. Revisão de Pesquisas sobre Densitometria e Marcadores Ósseos em Adolescentes e Jovens que utilizam Anticoncepcionais Hormonais

Segundo recomendações da *National Osteoporosis Foundation* (16), o uso de acetato de medroxiprogesterona (DMPA) injetável trimestral lista-se como categoria B entre os critérios de elegibilidade e de evidência sobre o impacto negativo na massa óssea. Sua ação principal é mediada pela deficiência estrogênica; entretanto, sabe-se que seu uso pode alterar a expressão de genes de receptores de glicocorticóides. Lange e colaboradores avaliaram, recentemente, a perda de massa óssea em exposição a diferentes concentrações de DMPA, constatando ser ela mais significativa em usuárias de 150 mg comparadas às que fazem uso de 75 mg. Nesse estudo, as concentrações séricas de Estradiol nos três grupos analisados foram estatisticamente semelhantes ($p = 0,50$); avaliam-se

outras hipóteses que justifiquem a causa da perda óssea verificada no grupo de usuárias de concentrações mais elevadas de DMPA (54).

Rome e colaboradores, em 2004, conduziram um estudo prospectivo com adolescentes divididas em grupo-controle e grupo de usuárias de anticoncepcional oral, no qual se combinam Etinilestradiol 20 µg / Levonorgestrel 100 µg ou injetável com medroxiprogesterona, e verificaram concentrações mais elevadas de marcadores ósseos em não-usuárias, o que sugere haver metabolismo ósseo suprimido em adolescentes expostas a ambos os contraceptivos estudados, após 12 meses de acompanhamento (55).

Em 2009, Lattakova e colaboradores avaliaram os marcadores ósseos e a densidade mineral óssea em adolescentes usuárias de contraceptivos de baixa (30 µg EE) e muito baixa dose (15 µg EE) e não identificaram diferença significativa quanto a DMO, S-CTx e OC após um ano de uso (15). Deve-se ressaltar que utilizaram progestágenos diferentes em cada grupo; nesse estudo não houve grupo-controle.

Estudo prospectivo, realizado por Jackowski e colaboradores, permitiu verificar que, numa coorte de adolescentes e adultas jovens, a exposição a anticoncepcionais hormonais combinados pode apresentar um efeito idade dependente, cujo impacto é negativo no desenvolvimento do CMO e da DMO, quando esses anticoncepcionais são utilizados após cinco anos do pico máximo de crescimento em estatura, ou seja, no final da adolescência; o mesmo, porém, não foi observado na mesma intensidade,

quando utilizados imediatamente após o PVC, descrito no estudo, ao redor dos 12 anos de idade (56).

Polatti e colaboradores evidenciaram um ganho de 7,8% de massa óssea, avaliada pelo DXA, em não usuárias de contraceptivos acompanhadas durante cinco anos, mas não observaram mudança significativa na densidade mineral óssea no grupo que fazia uso de ACHO (Etinilestradiol 20 µg / Desogestrel 150 µg) (57). A idade média das participantes era de 20 anos, o que comprova a ação desse medicamento sobre a massa óssea, mesmo quando utilizado anos após o estirão de crescimento.

Gai e colaboradores acompanharam um grupo de 450 adolescentes, entre 16 e 18 anos, por dois anos e não constataram diferença estatística, entre o grupo das usuárias de ACHO e o grupo-controle, na avaliação da densidade óssea da coluna lombar e fêmur proximal; observaram, no entanto, uma DMO menor, após terem estudado o grupo das usuárias do progestágeno Desogestrel, quando as compararam com as que utilizaram ACHO com Ciproterona, as quais, por sua vez, foram comparadas com as do grupo-controle (58).

No estudo de Pikkarainen e demais pesquisadores (59), que, durante quatro anos, acompanharam adolescentes de 12 a 19 anos, evidenciou-se, em decorrência do uso de ACHO, um efeito negativo sobre a massa óssea, o qual se tornou mais evidente, após dois anos de uso do medicamento.

Cibula e pesquisadores, em 2012, realizaram um estudo “*cross over*” com um grupo-controle e dois grupos de usuárias de anticoncepcionais do mesmo progestágeno e duas concentrações diferentes de Etinilestradiol (30 e 15 mcg); após nove meses, inverteram as doses de Etinilestradiol por mais nove meses. Ao final, notaram que o grupo-controle havia obtido um ganho de DMO, ao passo que os grupos de usuárias não alcançaram o mesmo resultado. Apesar da diferença de desenho entre esse estudo e os demais apresentados anteriormente, o efeito do anticoncepcional sobre o incremento de massa óssea permaneceu negativo, impedindo que as usuárias dos medicamentos não obtivessem o ganho esperado, como ocorreu com as do grupo-controle (18).

Em estudo prospectivo multicêntrico canadense, 168 adolescentes, entre 16 e 19 anos, foram acompanhadas e, após dois anos, as usuárias de contraceptivos apresentaram menor ganho de DMO que as do grupo-controle, porém sem diferença significativa. Perdas de seguimento ao longo do tempo e diferentes combinações hormonais podem justificar resultados não estatisticamente significativos (60).

Em uma revisão, Ziglar e demais autores avaliaram estudos que selecionaram adolescentes usuárias de diferentes composições hormonais, para avaliar o efeito dos contraceptivos sobre a massa óssea, e concluíram que doses menores de EE podem afetar a aquisição do pico de massa óssea (61).

Em estudo brasileiro, prospectivo, com critérios rígidos de seleção, pesquisadores constataram um menor incremento na massa óssea de adolescentes usuárias de ACHO, com EE 20 µg / Desogestrel 150 µg, após 12 meses de observação (62). Em novo projeto, o mesmo grupo de pesquisadores, verificando os resultados provenientes do acompanhamento de 61 adolescentes, que utilizaram EE 30 µg / Drospirenona 3mg, pelo período de um ano, comparativamente aos resultados de DXA e marcadores de formação obtidos das adolescentes do grupo-controle, constatou efeito negativo sobre a remodelação óssea, no período mencionado (63).

Diante dos resultados e conclusões apresentados por essa seleção de estudos, surgem vários questionamentos, um dos quais se poderia investigar se o impacto negativo nas adolescentes usuárias desses medicamentos, pelo período de 12 meses, persistiria quando utilizassem esses mesmos contraceptivos por tempo mais prolongado. Ou seria o impacto negativo ainda mais acentuado? Ou ainda, ocorreria uma estabilização na densidade mineral óssea e nos biomarcadores ósseos de adolescentes usuárias de dois medicamentos, por período de dois anos? Assim, o presente estudo foi delineado para possibilitar a elaboração de respostas aos questionamentos acima propostos e, dessa forma, continuar numa busca incessante a fim de compreender os possíveis efeitos dos anticoncepcionais hormonais orais no incremento e metabolismo ósseos de adolescentes que deles se utilizam.

3.3 Comitê de ética em pesquisa

O presente projeto foi apresentado ao CEP, em janeiro de 2016, quando de seu envio à FAPESP sob o número CAAE: 52928416.6.0000.5411 (Anexo 3) e foi aprovada uma emenda no ano de 2018 junto à Plataforma Brasil sob o número 2.766.807 (Anexo 4) para dar continuidade à coleta de dados.

3.4 Financiamento

O projeto de pesquisa possui financiamento através de auxílio pesquisa FAPESP número 15/04040-2 e patrocínio da Unimed – Assis (Anexo 5).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de identificado o impacto negativo resultante do uso dos contraceptivos hormonais orais sobre a massa óssea na faixa etária da adolescência, a literatura aponta indicações precisas como contracepção e no tratamento de doenças como acne, síndrome dos ovários policísticos ou sangramento uterino anormal.

Não podemos comparar o prejuízo evidenciado sobre a massa óssea com as repercussões de uma gravidez não planejada na adolescência ou pelo não uso em doenças nas quais se façam necessários. Assim, sugere-se tentar reduzir os efeitos adversos resultantes ao uso dos mesmos incentivando a prática de atividade física que ofereça renovação na aquisição de massa óssea, ingestão adequada de cálcio ou suplementos quando necessário, assim como, exposição solar ou reposição de vitamina D, além de buscar opções mais eficazes e com menores efeitos adversos para esta faixa etária. Com essas sugestões abrem-se novas possibilidades de realização de pesquisas que determinem o quanto tais ações podem favorecer o conhecimento do incremento da massa óssea nesses anos e resultados que corroborem na preservação de uma massa óssea de qualidade em anos futuros.

Complementando os comentários, destacamos que métodos contraceptivos de longa duração (LARC) tem se mostrado como excelentes

opções para adolescentes no tocante a eficácia e tempo de proteção. São considerados métodos de primeira escolha pela Academia Americana de Pediatria e Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (68), indo ao encontro das necessidades apresentadas por elas de introdução de métodos contraceptivos em idades cada vez menores. Barreiras quanto ao custo, acesso, desconhecimento sobre o método, mitos e verdades culturais divulgadas pela mídia dificultam sua implantação na prática tanto no Brasil, assim como, em vários países.

Estudos com novas modalidades de contracepção como LARC na adolescência e sua possível atuação sobre o incremento da massa óssea, objetivando determinar os mecanismos de ação sobre a remodelação óssea, certamente, colaborarão com novas evidências.

Ressaltamos ainda que os anticoncepcionais completaram 60 anos de uso e sofreram diversas mudanças em sua composição e via de administração visando maior eficácia e menores efeitos colaterais, sempre com o intuito de oferecer uma melhor qualidade de vida às mulheres.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. Arch Dis Childh. 1969;44:291-303.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Estudos e Pesquisas - Informação Demográfica e Socioeconômica. Síntese de Indicadores Sociais - Uma análise das condições de vida da população brasileira [Internet]. 2013;32:1-266. Available at: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv66777.pdf>
3. Young people's health--a challenge for society. Report of a WHO Study Group on young people and "Health for All by the Year 2000". World Health Organ Tech Rep Ser. 1986;731:1-117.
4. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
5. Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S, Tsukamura H. Central mechanism controlling pubertal onset in mammals: A triggering role of kisspeptin. Front Endocrinol. 2019;10:1-12.
6. Tng EL. Kisspeptin signalling and its roles in humans. Singapore Med J. 2015;56(12):649-56.
7. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. N Engl J Med. 2012;366(7):629-35.
8. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: Roles of leptin and kisspeptins. Horm Behav. 2013;64(2):187-94.

9. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3239–45.
10. Shaw ND, Butler JP, Nemati S, Kangarloo T, Ghassemi M, Malhotra A, et al. Accumulated deep sleep is a powerful predictor of LH pulse onset in pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1062–70.
11. Falck B. Site of Production of Oestrogen in Rat Ovary as Studied in Micro-Transplants. *Acta Physiol Scand.* 1960;47(4):1–101.
12. Lew R. Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;55:2–13.
13. Raisz LG. Physiology and Pathophysiology of Bone Remodeling. *Clin Chemistry.* 1999;45(8):1353–8.
14. Troy KL, Mancuso ME, Butler TA, Johnson JE. Exercise Early and Often: Effects of Physical Activity and Exercise on Women's Bone Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(5):878.
15. Lattakova M, Borovsky M, Payer J, Killinger Z. Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2009;14(3):207–14.
16. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27:1281–386.

17. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest.* 1994;93(2):799–808.
18. Cibula D, Skrenkova J, Hill M, Stepan JJ. Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1003–11.
19. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368–81.
20. Dennison E, Mohamed A, Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2006;32:617–29.
21. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques N de O, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. The burden of osteoporosis in Brazil: Regional data from fractures in adult men and women - the Brazilian osteoporosis study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(2):120–7.
22. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(S 2):452–66.
23. Yilmaz D, Ersoy B, Bilgin E, Gümüşer G, Onur E, Pinar ED. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters. *J Bone Miner*

Metab. 2005;23(6):476–82.

24. Fortes CMT, Goldberg TBL, Kurokawa CS, Silva CC, Moretto MR, Biason TP, et al. Relationship between chronological and bone ages and pubertal stage of breasts with bone biomarkers and bone mineral density in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(6):624–31.
25. Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: An estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1729–39.
26. Paldánius PM, Ivaska KK, Hovi P, Andersson S, Väänänen HK, Kajantie E, et al. The effect of oral glucose tolerance test on serum osteocalcin and bone turnover markers in young adults. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(2):90–5.
27. Kini U, Nandeesh BN. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. In Fogelman I., Gnanasegaran G., van der Wall H, editors. *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Springer, Berlin; 2012. p. 29–57.
28. Lloyd T, Taylor DS, Lin HM, Matthews AE, Egli DF, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass : a longitudinal study. *Fertil Steril*. 2000;74(4):734–8.
29. Hosoi T. Genetic aspects of osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2010;28(6):601–7.
30. Boot AM, de Ridder MAJ, van der Sluis IM, van Slobbe I, Krenning EP, Keizer-Schrama SMPF de M. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone*. 2010;46(2):336–41.
31. Khosla S, Monroe DG. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids.

- Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(1):a031211.
32. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis--the second decade. *Endocrinology*. 1998;139(6):2659–61.
 33. Cauley JA, Wampler NS, Barnhart JM, Wu L, Allison M, Chen Z, et al. Incidence of fractures compared to cardiovascular disease and breast cancer: the Women's Health Initiative Observational Study. *Osteoporos Int*. 2008;19(12):1717–23.
 34. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23(4):529–39.
 35. Hadji P, Colli E, Regidor P-A. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int*. 2019;30(12):2391-2400.
 36. Hofbauer LC. Pathophysiology of RANK ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006;67(2):139–41.
 37. Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(1):77–82.
 38. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom*. 2019;22(4):453–71.

39. Saraiva GL, Lazaretti-Castro M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002;46(1):72–8.
40. Lucas R, Martins A, Monjardino T, Caetano-Lopes J, Fonseca JE. Bone Markers Throughout Sexual Development: Epidemiological Significance and Population-Based Findings. In Preedy V. (editors) *Biomarkers in Bone Disease. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications*. Springer, Dordrecht; 2016. p. 1–34.
41. Jürimäe J. Interpretation and application of bone turnover markers in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(4):494–500.
42. Tuchman S, Thayu M, Shults J, Zemel BS, Burnham JM, Leonard MB. Interpretation of Biomarkers of Bone Metabolism in Children: Impact of Growth Velocity and Body Size in Healthy Children and Chronic Disease. *J Pediatr*. 2008;153(4):484–90.
43. Silva CC, Goldberg TBL, Nga HS, Kurokawa CS, Capela RC, Teixeira AS, et al. Impact of skeletal maturation on bone metabolism biomarkers and bone mineral density in healthy Brazilian male adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(5):450–6.
44. van Coeverden SCCM, Netelenbos JC, de Ridder CM, Roos JC, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(1):107–16.
45. Callegari ET, Gorelik A, Garland SM, Chiang CY, Wark JD. Bone turnover marker reference intervals in young females. *Ann Clin Biochem*.

2016;54(4):438–47.

46. Abdo CHN. Estudo Mosaico 2.0 - Projeto Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). J da USP. 2016; Available at: http://www.ipqhc.org.br/pag_detalhe.php?categ=Hospital&id=250
47. de Andreazzi MAR. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar - PeNSE. Inst Bras Geogr e Estatística [Internet]. 2015;1–51. Available at: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/00000027031408112016144626736582.pdf>
48. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Nascidos vivos, ocorridos no ano, por mês do nascimento, sexo, local de nascimento, número de nascidos por parto, idade da mãe na ocasião do parto e lugar do registro [Internet]. Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA. 2018. Available at: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2680>
49. Rede Nacional da Primeira Infância (RNPI), Secretaria Executiva – Biênio 2013/14: INSTITUTO DA INFÂNCIA - IFAN. Primeira Infância e Gravidez na Adolescência. 2013;1–18. Available at: <http://primeirainfancia.org.br/wp-content/uploads/2015/01/Cartilha-Gravidez-Adol-FINAL-HD.pdf>
50. Prior JC. Adolescents' Use of Combined Hormonal Contraceptives for Menstrual Cycle – Related Problem Treatment and Contraception: Evidence of Potential Lifelong Negative Reproductive and Bone Effects. Women's Reprod Heal. 2016;3(2):73–92.
51. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol

- in combined oral contraceptives: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*. 2013;87(6):706–27.
52. Agostino H, Di Meglio G. Low-dose Oral Contraceptives in Adolescents: How Low Can You Go? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(4):195–201.
 53. Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception*. 2006;73(5):445–69.
 54. Lange HLH, Manos BE, Gothard MD, Rogers LK, Bonny AE. Bone Mineral Density and Weight Changes in Adolescents Randomized to 3 Doses of Depot Medroxyprogesterone Acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;30(2):169–75.
 55. Rome E, Ziegler J, Secic M, Bonny A, Stager M, Lazebnik R, et al. Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004;17(6):373–7.
 56. Jackowski SA, Baxter-Jones ADG, McLardy AJ, Pierson RA, Rodgers CD. The associations of exposure to combined hormonal contraceptive use on bone mineral content and areal bone mineral density accrual from adolescence to young adulthood: A longitudinal study. *Bone Reports*. 2015;5:e333–41.
 57. Polatti F, Perotti F, Filippa N, Gallina D, Nappi R. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception*. 1995;51(4):221–4.
 58. Gai L, Jia Y, Zhang M, Gai P, Wang S, Shi H, et al. Effect of two kinds of

different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women. *Contraception*. 2012;86:332–6.

59. Pikkarainen E, Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Kautiainen H, Viikari J. Estrogen-progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. *Contraception*. 2008;78:226–31.
60. Brajic TS, Berger C, Schlammerl K, Macdonald H, Kalyan S, Hanley DA, et al. Combined hormonal contraceptives use and bone mineral density changes in adolescent and young women in a prospective population-based Canada-wide observational study. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018;18(2):227–36.
61. Ziglar S, Hunter TS. The Effect of Hormonal Oral Contraception on Acquisition of Peak Bone Mineral Density of Adolescents and Young Women. *J Pharm Pract*. 2012;25(3):331–40.
62. Biason TP, Goldberg TBL, Kurokawa CS, Moretto MR, Teixeira AS, Nunes HR de C. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):15.
63. Rizzo A da CB, Goldberg TBL, Biason TP, Kurokawa CS, Silva CC da, Corrente JE, et al. One-year adolescent bone mineral density and bone formation marker changes through the use or lack of use of combined hormonal contraceptives. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;95(5):567–74.