

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 30/08/2023.



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

Talita Domingues Caldeirão

**IMPACTO DE DUAS COMBINAÇÕES DE
ANTICONCEPCIONAIS ORAIS DE BAIXA DOSE SOBRE A MASSA
ÓSSEA DE ADOLESCENTES: ENSAIO CLÍNICO COM DOIS ANOS
DE ACOMPANHAMENTO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para
obtenção do título de Doutora em
Tocoginecologia.

Orientadora: Prof^a Titular Tamara Beres Lederer Goldberg

**Botucatu
2021**

Talita Domingues Caldeirão

**IMPACTO DE DUAS COMBINAÇÕES DE
ANTICONCEPCIONAIS ORAIS DE BAIXA DOSE SOBRE A MASSA
ÓSSEA DE ADOLESCENTES: ENSAIO CLÍNICO COM DOIS ANOS
DE ACOMPANHAMENTO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para
obtenção do título de Doutora em
Tocoginecologia.

Orientadora: Prof^a Titular Tamara Beres Lederer Goldberg

Botucatu
2021

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

Caldeirão, Talita Domingues.

Impacto de duas combinações de anticoncepcionais orais de baixa dose sobre a massa óssea de adolescentes : ensaio clínico com dois anos de acompanhamento / Talita Domingues Caldeirão. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Tamara Beres Lederer Goldberg

Capes: 40101150

1. Adolescentes. 2. Anticoncepcionais orais.
3. Reabsorção óssea. 4. Densidade óssea. 5. Remodelação óssea.

Palavras-chave: Adolescentes; Anticoncepcional;
Contraceptivo; Densidade óssea; Reabsorção óssea.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE TALITA DOMINGUES CALDEIRÃO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 31 dias do mês de agosto do ano de 2021, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de TALITA DOMINGUES CALDEIRÃO, intitulada **IMPACTO DE DUAS COMBINAÇÕES DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS DE BAIXA DOSE SOBRE A MASSA ÓSSEA DE ADOLESCENTES: ENSAIO CLÍNICO COM DOIS ANOS DE ACOMPANHAMENTO**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. TAMARA BERES LEDERER GOLDBERG (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARILZA VIEIRA CUNHA RUDGE (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. IRACEMA DE MATTOS PARANHOS CALDERON (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. CARLA CRISTIANE DA SILVA (Participação Virtual) do(a) Universidade Estadual de Londrina, Profa. Dra. MARIA IRENE BACHEGA (Participação Virtual) do(a) Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais / FO/Bauru - Usp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. TAMARA BERES LEDERER GOLDBERG



Επίγραφε

*“Sei que podes fazer todas as coisas;
nenhum dos teus planos pode ser frustrado”.*

Jó 42.1

Dedicatória

A **Deus**, meu refúgio e fortaleza. Reconheço que minha história é nada sem o seu amor. Gratidão pelos milagres de todos os dias, pela sua ternura nos momentos difíceis e por suas mãos me sustentarem em pé.

Aos meus pais, Olivar e Maura, por tanta dedicação e tantos ensinamentos. Obrigada pelo amor incondicional e por me incentivarem e apoiarem nos momentos mais importantes da minha vida. Tudo o que sou devo a vocês. Vocês são, com certeza, meu maior e melhor exemplo!

Ao meu esposo Gustavo, companheiro de todas as horas, meu melhor amigo, pelo apoio e incentivo durante mais essa trajetória, não sei como agradecer tudo o que fez por mim, porque as palavras não me parecem suficientes, obrigada por acreditar em mim.

Aos meus filhos, Samuel e Davi, o meu bem maior e mais precioso, a minha melhor produção, o meu orgulho, o sentido e o colorido da minha vida. Vocês são, o motivo para eu continuar acreditando que toda luta vale a pena!

A toda minha família por tornar a minha vida muito mais completa e feliz.

A todos os meus **amigos**, pelos momentos de alegria juntos e por todo apoio e motivação. Quem tem amigo tem tudo!

Agradecimientos

À minha orientadora Prof^a Titular Tamara Beres Lederer Goldberg pela competência e dedicação à pesquisa que mesmo nos períodos de tribulações não desistiu de me conduzir.

A Dr^a Lilian Rodrigues Orsolini, pelo apoio e parceira na execução deste trabalho.

Ao Departamento da Pediatria representado por Profa. Dr^a. Carla Cristiane da Silva, Dr^a Anapaula da Conceição Bisi Rizzo, e Dr^a. Talita Poli Biason que construíram os pilares do projeto em que este trabalho se insere.

À Prof^a Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge e a Prof^a Titular Iracema de Mattos Paranhos Calderón que gentilmente me deram sugestões no Exame Geral de Qualificação e colaboraram na finalização desta Tese. Muito obrigada!

Aos funcionários da Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu pela realização dos exames de idade óssea e densitometria e ao Prof. Altamir Santos Teixeira, por ter laudado os exames de imagem.

À UNIPEX, representada por Prof^a Dr^a Cilmary Suemy Kurokawa, e pelas Mestras Márcia Tenório Delneri e Maria Regina Moretto de Oliveira, por seu compromisso e qualidade inquestionável nos trabalhos realizados.

Ao Escritório de Apoio a Pesquisa representado pelos estatísticos Prof. Dr. Hélio Nunes e Prof. Dr. José Eduardo Corrente que além de realizar o trabalho de análise estatística contribuíram muito para elevar a qualidade deste trabalho. Adicionalmente agradecimento especial a Cinthia Scolástico C. de Souza por sua incansável disponibilidade em nos atender.

Aos funcionários da seção de Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da FMB, 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 à pesquisa.

Aos laboratórios de análises clínicas da cidade de Assis Dr. Joelson e Bioanálise e Laboratório de Análises Clínica do HC 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 Pereira Modotti por colaborar com a coleta de dados.

Às adolescentes, aos pais e responsáveis por entenderem a importância desta pesquisa e terem concordado em participar.



Trajetória
Acadêmica

A defesa desta Tese é a etapa final da longa estrada percorrida. É a concretização de uma das metas de minha vida. Entretanto, tão importante quanto o trabalho concluído é, sem dúvida, todo o processo que permitiu que eu estivesse vivenciando este momento. Desta forma, gostaria de compartilhar a trajetória acadêmica percorrida destacando as atividades acadêmico-científicas desenvolvidas.

Em 2008 concluí a graduação em enfermagem pela Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP) onde descobri minha paixão pela saúde da mulher nas diferentes etapas da vida. No ano de 2009 me especializei em enfermagem obstétrica e em 2014 obtive o título de Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Medicina de Botucatu com a Dissertação “Condições de nascimento de recém-nascidos a termo em município de médio porte do interior paulista”.

Ingressei no Doutorado em 2017, sob a orientação da Professora Titular Tamara Beres Lederer Goldberg, que aceitou me acompanhar neste desafio e foram muitos! Sou de Assis (SP), casada com o Gustavo, funcionária pública no Hospital Regional de Assis com jornada de 30 horas semanais, docente da Fundação Educacional do Município de Assis desde 2019 e, ao longo desta jornada, Deus me presenteou com duas bençãos, Samuel hoje com 5 anos de idade e Davi com 2 anos.

Ao longo desses 4 anos conciliei o desenvolvimento desta Tese, com disciplinas, viagens para Botucatu, busca ativa de adolescentes para completar o tão desejado “n amostral” e a coleta de dados propriamente dita.

As 13 disciplinas cursadas no Pós-graduação sem dúvida ampliaram e aprofundaram meu conhecimento na temática desta Tese e nos assuntos relacionados à pesquisa como estatística, captação de recursos, entre outros.

A experiência docente na FEMA, com a inserção na vida acadêmica, tem proporcionado crescimento pessoal e científico com impacto do conhecimento na atuação na graduação. Até o momento tive oportunidade de participar como membro titular de 2 bancas de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) e ainda oriento 4 TCCs e 3 trabalhos no Programa de Iniciação Científica (PICs). No âmbito da extensão atuo como membro do Comitê do “HealthTec - Inova FEMA”, que é um Núcleo de Inovação da FEMA com foco em empreendedorismo, inovação e tecnologia em saúde.

Tive a oportunidade de participar de 4 eventos, concluir 3 cursos, colaborar com 3 artigos científicos que foram publicados.

Conciliar vida pessoal, familiar, profissional e de doutoranda exigiu sabedoria, paciência, superação, fé e muita garra! Foram anos maravilhosos e de crescimento indescritível!

Com esta etapa concluída, novos desafios profissionais e acadêmicos provavelmente surgirão. Tenho perspectivas de aumentar meu vínculo com a FEMA como docente e pesquisadora, colaborar como docente em curso de especialização e aprimoramento em enfermagem. Estas possibilidades me impulsionam a seguir com muito ânimo e sempre em frente!

Lista de abreviações em Português

ACHO	Anticoncepcional combinado hormonal oral
ACHO1	Grupo estudo com formulação Etinilestradiol 20µg/ Desogestrel 150mg
ACHO2	Grupo estudo com formulação Etinilestradiol 30µg/ Drospirenona 3mg
CMO	Conteúdo mineral óssea
CMO	Conteúdo mineral ósseo
DMO	Densidade mineral óssea
DMPA	Acetato de medroxiprogesterona
DXA	Densitometria óssea
EE	Etinilestradiol
FAO	Fosfatase alcalina óssea
FSH	Hormônio folículo estimulante
GC	Grupo Controle
GH	Hormônio de crescimento
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
IO	Idade óssea
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
LH	Hormônio luteinizante
OC	Osteocalcina
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	Osteoprotegerina
PVC	Pico de velocidade de crescimento
PMO	Pico de Massa Óssea
S-CTx	Telopectídeo-carboxiterminal
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNFα	Fator de necrose tumoral

Sumário

LINHA DO TEMPO	18
Resumo	25
Abstract	27
Parte I	29
Elementos Gerais da Tese	29
1. Introdução	30
1.1 Conceitos e definições	30
1.2 Adolescência iniciação sexual e risco reprodutivo	31
1.3 Anticoncepcionais Hormonais Orais na Adolescência	32
1.4 Ação hormonal na fisiologia do crescimento e desenvolvimento no sistema esquelético	34
1.5 Biomarcadores e métodos de avaliação do metabolismo ósseo	41
1.6 Efeitos dos ACHOs em adolescentes disponíveis na literatura	43
2. Justificativa	46
3. Objetivos	47
3.1 Objetivo Geral	47
3.2 Objetivos Específicos	47
4. Método	48
4.1. Desenho, participantes e local do estudo	48
4.2 Critérios de elegibilidade, inclusão, não inclusão e exclusão	48
4.3 Composição dos grupos e cálculo amostral	50
4.3.1 Coleta de dados	52
4.5 Avaliação antropométrica	53
4.6 Avaliação dos estágios de Maturação Sexual e de Maturação Esquelética	53
4.7 Marcadores de metabolismo ósseo	54
4.7.1 Osteocalcina (OC).....	55
4.7.2 Fosfatase alcalina	56
4.7.3 Telopectídeo carboxiterminal (S-CTx)	57
4.8 Densitometria óssea (DXA)	58
5.0 Análise Estatística	59
Resultados	60
Referências	61
Parte II	78
Artigo	78
1. Introdução	81

2. Sujeitos e métodos	82
2.1 Desenho do estudo e participantes	82
2.2. Avaliação Antropométrica.....	84
2.3 Idade Óssea e Densitometria	84
2.4. Marcadores de Formação e Reabsorção Óssea.....	85
2.7. Análise estatística	85
3. Resultados	86
4. Discussão	89
Conclusão	97
Referências	99
Anexos	108

LINHA DO TEMPO

Em 2002, a Profa. Tamara Beres Lederer Goldberg e sua orientada inscrita no Programa de Pós-graduação em Pediatria - UNESP – nível Mestrado Carla Cristiane da Silva, bolsista do CNPq, iniciaram as primeiras investigações sobre a Densidade Mineral Óssea e o Metabolismo Ósseo de Adolescentes do sexo masculino. O pioneirismo nessa área do conhecimento resultou em publicações nacionais e internacionais em virtude da qualidade e relevância das pesquisas realizadas, além da obtenção do título de Mestre pela Profa. Carla (1-4).

Na sequência, outros profissionais se associaram ao grupo de pesquisa, à exemplo da Profa. Dra Cilmary Suemi Kurokawa, agregando sua vivência e conhecimento em laboratório de pesquisa. Assim, outros alunos de PG, residentes e aprimorandos da especialidade em Medicina do Adolescente e alunos de Iniciação Científica foram se inscrevendo nos respectivos Programas e a produção científica tomando corpo. Em 2007, a Profa. Tamara passa a integrar o corpo de docentes do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, atual Programa de PG em Tocoginecologia, transferindo sua linha de pesquisa e projetos de pesquisa para esse Programa contando com auxílio FAPESP, CNPq, Reitoria UNESP, entre outros.

Na sequência, outras alunas do Programa de PG em Tocoginecologia, Mestre Maria Regina Moretto de Oliveira e Dra. Cristina Maria Teixeira Fortes desenvolveram estudos, sob sua orientação, voltados à compreensão do acréscimo da massa óssea durante a segunda década de vida, período reconhecido como Adolescência.

Seus resultados detalharam a evolução da Densidade Mineral Óssea (DMO) de adolescentes em função da faixa etária, da maturação esquelética avaliada pela idade óssea, bem como pelos caracteres sexuais secundários, indicando que a maior

aquisição de massa óssea no sexo feminino ocorre entre os 13 e 14 anos de idade cronológica, quando estão em desenvolvimento pubertário, Mamas 3, concluindo ser esse o período crítico para o acúmulo de tecido ósseo em todos os sítios analisados (5).

Em 2012, demonstraram a relevância da determinação dos biomarcadores do metabolismo ósseo e sua relação com a densidade mineral óssea em adolescentes do sexo feminino, acompanhando adolescentes saudáveis de 10 a 20 anos e revelando o paralelismo entre as curvas de concentrações dos biomarcadores ósseos analisados com o pico de velocidade de crescimento (PHV), evidenciando correlações negativas entre as DMO nos sítios avaliados e marcadores ósseos. Além disso, destacaram as altas concentrações dos marcadores ósseos nos primeiros anos da adolescência e concentrações significativamente reduzidas ao final da segunda década de vida (6).

Na sequência, na condução de pesquisas desenvolvidas no Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, a Profa. Tamara propõe reflexão sobre o uso de anticoncepcionais e suas possíveis consequências sobre o incremento de massa óssea de adolescentes usuárias de algumas formulações. Com esse estudo, iniciado em 2009, a Mestre Talita Poli Biason obteve seu título de Mestre em 2013, tendo seu Projeto de Pesquisa o título “Densidade mineral óssea em adolescentes usuárias de anticoncepcional oral combinado”.

Nesse estudo foram introduzidas adolescentes usuárias de anticoncepcionais hormonais orais combinados (ACHO) de baixa dose (Etinil Estradiol (EE) 20mcg/Desogestrel150mcg) por período de um ano, observando-se a evolução da densidade e do conteúdo mineral ósseo que foram comparados aos de suas controles

saudáveis, também na faixa etária de 12 e 20 anos. Assim, concluiu-se que o ACHO prescrito (EE20mcg/Desogestrel150mcg) afetou negativamente o processo de aquisição de massa óssea em adolescentes (7).

Em novo estudo, acompanhando adolescentes em uso de duas formulações de ACHO, contendo EE 20µg/Desogestrel 150 e EE 30µg/ Drospirenona 3mg por período de 12 meses, o grupo de pesquisa observou efeito negativo sobre a massa óssea, assim como, sobre os marcadores de formação óssea analisados (Osteocalcina, Fosfatase Alcalina Óssea) (8).

Em 2014, nova pesquisa com ampliação da amostra foi desenvolvida pela Pós-graduanda nível Doutorado Anapaula da C. Bisi Rizzo, cujos resultados foram publicados em 2019. Este estudo verificou as repercussões sobre o metabolismo ósseo de adolescentes que utilizaram duas formulações de ACHO com doses diferentes (EE 20µg/Desogestrel 150mg e EE 30µg/Drospirenona 3mg) comparadas a adolescentes saudáveis não usuárias de contraceptivos com idades entre 12 e 20 anos, por período de 12 meses. A equipe de pesquisa concluiu que após 1 ano de seguimento o uso das duas formulações de contraceptivos se associou a efeitos deletérios sobre a massa óssea com incremento na densidade e no conteúdo mineral ósseo aquém daquele evidenciado para essa faixa etária, além de redução significativa das concentrações dos marcadores ósseos de formação (FAO e OC) em relação às adolescentes que não usavam contraceptivos (9).

Recentemente, Dissertação de Mestrado defendida pela aluna do Programa de PG em Tocoginecologia, Lilian Rodrigues Orsolini, encaminhada para publicação, comparou grupos de adolescentes entre 12 e 20 anos de idade, por período de 2 anos, usuárias de anticoncepcionais hormonais combinados de diferentes formulações

(Etinilestradiol 20µg/ Desogestrel 150mg e Etinilestradiol 30µg/ Drospirenona 3mg), a adolescentes pertencentes ao grupo controle de não usuárias, indicando que o impacto mais negativo sobre a densidade mineral óssea de região lombar, corpo total e subtotal ocorreu no grupo que utilizou Etinilestradiol 30µg/ Drospirenona 3mg.

Até o momento, não localizamos estudo na literatura científica consultada que demonstrasse o impacto do uso de contraceptivos hormonais orais combinados por adolescentes com mais de 15 anos de idade, portanto, com idade ginecológica superior a três anos, acompanhadas por período de 2 anos, que avaliasse a massa óssea por densitometria mineral óssea acrescida de análise de biomarcadores ósseos de formação, além de marcador de reabsorção telopeptídeo carboxiterminal (S-CTx).

Além desse estudo, propusemos realização de uma análise de relações entre marcadores de formação e reabsorção, Índice de Balanço Ósseo, em adolescentes com idades entre 15 a 20 anos.

A presente Tese se propõe a preencher lacunas do conhecimento relativo à massa óssea de adolescentes, tendo sido gerada ao longo destes anos de investigação, relacionando-se aos projetos de pesquisa liderados e orientados pela Profa. Tamara B.L. Goldberg. A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para seu desenvolvimento tem o CAAE 52928416.6.0000.5411 (Anexo 1).

Esta Tese foi elaborada em conformidade com as normas estabelecidas pelo Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e os resultados provenientes deste estudo serão apresentados na forma de dois artigos.

Artigo 1 intitulado **Impacto de duas combinações de anticoncepcionais orais de baixa dose sobre a massa óssea de adolescentes: ensaio clínico com dois anos de acompanhamento.**

Referências da Linha do Tempo

1. Silva CC, Goldberg TBL, Teixeira AS, Dalmas JC. Mineralização óssea em adolescentes do sexo masculino: anos críticos para a aquisição da massa óssea. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2004 Dec;80(6):461–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572004000800007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
2. Silva CC, Goldberg TBL, Teixeira AS, Dalmas JC. Análise preditiva da densidade mineral óssea em adolescentes brasileiros eutróficos do sexo masculino. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2006 Feb;50(1):105–13. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000100015&lng=pt&tlng=pt
3. Goldberg TBL, Silva CC. Does osteoporosis affect children and adolescents? *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2004 Mar 1;80(2):163–6. Available from: http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=1160&cod=&idSecao=8
4. Silva CC, Goldberg TBL, Teixeira AS DJ. Bone mineralization in brazilian adolescents: the years of maximum bone mass incorporation. *Arch Latinoam Nutr* [Internet]. 2007; v. 57 (2):118–24. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0004-06222007000200003&script=sci_arttext
5. Oliveria MRM de. Bone Mineral Density in Healthy Female Adolescents According to Age, Bone Age and Pubertal Breast Stage. *Open Orthop Journal* [Internet]. 2011 Sep 12;5(1):324–30. Available from: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOORTHJ-5-324>
6. 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)* [Internet]. 2014 Nov;90(6):624–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedp.2014.04.007>

7. Biason TP, Goldberg TBL, Kurokawa CS, Moretto MR, Teixeira AS, Nunes HR de C, et al. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2015 Dec 3;15(1):15. Available from: <http://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-015-0012-7>

8. TBL G. Avaliação da densidade mineral óssea e de marcadores ósseos de adolescentes usuárias de anticoncepcionais hormonais de baixa dosagem (Etinilestradiol 20µg/Desogestrel 150g): 1 ano de acompanhamento. 2015.

9. 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)* [Internet]. 2019 Sep;95(5):567–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002175571830069>

Resumo

Caldeirão TD. IMPACTO DE DUAS COMBINAÇÕES DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS DE BAIXA DOSE SOBRE A MASSA ÓSSEA DE ADOLESCENTES: ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO COM DOIS ANOS DE ACOMPANHAMENTO. 2021. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Brasil.

Introdução: A adolescência é um período crítico para estabelecer a saúde óssea, quando quase metade do pico de massa óssea é adquirido. Os marcadores de renovação óssea podem fornecer informações sobre a saúde óssea em adolescentes, mas foram pouco estudados neste grupo demográfico.

Objetivo: Avaliar em adolescentes, ao longo de dois anos, a interferência sobre o incremento de massa óssea resultante ao uso de duas combinações de anticoncepcionais hormonais orais de baixa dose Etinilestradiol 20µg/ Desogestrel 150mg (ACHO1) ou Etinilestradiol 30µg/ Drospirenona 3mg (ACHO2), por intermédio da realização de densitometria óssea (BMD) e de biomarcadores de remodelação óssea.

Desenho do Estudo: Ensaio clínico controlado paralelo não randomizado com participação de 127 adolescentes, divididas nos grupos controle e expostas a anticoncepcionais ACHO 1 e ACHO 2, submetidas à avaliação antropométrica, dos caracteres sexuais secundários (critérios de Tanner), da idade óssea (IO). Obtidos Densitometria Óssea por atenuação de raio X de dupla energia (DXA) e dosagem de biomarcadores ósseos fosfatase alcalina óssea (BAP) e osteocalcina (OC) e telopetídeo carboxiterminal (S-CT-x) no momento inicial e após 24 meses.

Resultados: Não foram observadas diferenças significativas nas variáveis analisadas entre as usuárias de ACHO 1, ACHO 2 e o grupo controle, no momento basal. Após 24 meses de observação, as não usuárias incorporaram mais massa óssea (conteúdo e densidade) que ambos os grupos que utilizaram anticoncepcional, sendo o impacto negativo mais evidente no grupo ACHO2 frente ao grupo ACHO 1. Redução significativa nos valores percentuais de fosfatase alcalina óssea e osteocalcina foram observados nas usuárias de contraceptivos orais.

Conclusões: Observou-se prejuízo na aquisição de massa óssea em adolescentes usuárias de anticoncepcionais hormonais combinados sendo mais evidente o impacto nas adolescentes usuárias de anticoncepcionais que continham EE 30µg/Drospirenona 3 mg.

Palavras-Chaves: Anticoncepcionais, Biomarcadores, Densitometria, Remodelação Óssea

Abstract

Caldeirão TD. IMPACT OF TWO COMBINATIONS OF LOW-DOSE ORAL CONTRACEPTIVES ON ADOLESCENT BONE MASS: A CLINICAL TRIAL WITH TWO YEARS FOLLOW-UP.2021.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the effect of two combinations of low-dose oral hormonal contraceptives [20 µg ethinyl estradiol (EE)/150 mg desogestrel (ACHO1) or 30 µg EE/3 mg drospirenone (ACHO2)] on bone mass acquisition in adolescents over two years by means of bone densitometry and measurement of biomarkers of bone remodeling.

Study Design: Parallel-group, non-randomized controlled clinical trial of 127 adolescents divided into a control group and two groups receiving either ACHO1 or ACHO2. The participants were submitted to anthropometric assessment and evaluation of secondary sexual characteristics (Tanner criteria) and bone age. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry and measurement of bone biomarkers (bone alkaline phosphatase, osteocalcin, and C-terminal telopeptide) were performed at baseline and after 24 months.

Results: No significant differences in the variables analyzed were observed between ACHO1 or ACHO2 users and the control group at baseline. After 24 months, non-users had incorporated more bone mass (content and density) than either group of contraceptive users. This negative impact was more pronounced in the ACHO2 group than in the ACHO1 group. A significant reduction in the percentage values of bone alkaline phosphatase and osteocalcin was observed in users of oral contraceptives.

Conclusions: Bone mass acquisition was compromised in adolescent users of combined hormonal contraceptives. The negative impact was more pronounced in adolescents using contraceptives that contain 30 µg EE/3 mg drospirenone.

Keywords: adolescents, anticoncepcional, contraceptivos, bone density, bone resorption, bone remodeling

PARTÉ I

Elementos Gerais da Tese

1. Introdução

1.1 Conceitos e definições

Adolescência é o período de transição entre a infância e a vida adulta, é momento crucial e peculiar na vida e no desenvolvimento dos indivíduos, caracterizada pelo desenvolvimento físico, mental, emocional, sexual e social, em que se observam inúmeras transformações resultantes da interação de múltiplos fatores (1).

Embora não haja consenso no tocante aos limites etários propostos à delimitação da adolescência, entre as agências ou entidades relacionadas à saúde e aquelas relacionadas ao direito, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2) reconhece a adolescência como o período entre os 10 anos completos e 20 anos incompletos.

Este período também reconhecido no Brasil, referendado tanto pelo Ministério da Saúde como pela Sociedade Brasileira de Pediatria, como aquele que se refere à segunda década de vida (2). No Brasil, estima-se que o grupo populacional de adolescente é composto por 21 milhões de indivíduos(3), o que representa 11% da população de nosso país.

A puberdade corresponde às mudanças biológicas que ocorrem durante o processo da adolescência, as quais se representam por importantes alterações morfológicas e fisiológicas, período que se relaciona ao início da capacidade reprodutiva humana. Estas mudanças são resultantes da reativação do complexo mecanismo neuro-hormonal do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal-gonadal. (1,4,5).

O início de todo este processo biológico ocorre na fase embrionária e culmina com o advento da puberdade, com o completo crescimento estatural, fusão total das

epífises ósseas, desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e com a completa maturação do sistema reprodutivo do indivíduo. Desta forma, não se pode compreender a adolescência como uma etapa separada do desenvolvimento humano (1,6).

Nas meninas, o desenvolvimento das gônadas desencadeia a produção de hormônios sexuais, dando início ao desenvolvimento mamário e pilificação em região pubiana e axilar. Além desses eventos, a puberdade em meninas é marcada pela presença da primeira menstruação, denominada menarca, marco importante que ocorre em torno dos 12 aos 16 anos de idade. Entretanto, cabe destacar que em média, as meninas brasileiras apresentam sua menarca aos 12,4 anos de idade (1,7,8), momento posterior ao pico máximo de crescimento estatural (PHV).

1.2 Adolescência iniciação sexual e risco reprodutivo

Esta sequência de eventos, que é universal, concomitantemente dará início às descobertas relativas a sexualidade envolvendo transformações de atitudes, comportamentos e opiniões (9). Na atualidade, observa-se tendência à iniciação da atividade sexual dos adolescentes brasileiros, em idades mais precoces, sendo que a média de idade da primeira relação sexual é descrita como ocorrendo aos 14,9 anos (10–15).

Neste contexto, a OMS destaca, em seu relatório de 2018 que, no mundo e a cada ano, aproximadamente, 16 milhões de adolescentes tornam-se mães. No Brasil, elas superam 500 mil casos por ano (16,17). Embora exista redução gradual desses índices nos últimos 20 anos, essa taxa ainda é muito superior a de países desenvolvidos.

O fenômeno gravidez precoce tem acontecido de modo diversificado, sendo mais comum em algumas regiões brasileiras e em alguns grupos sociais, principalmente entre os mais pobres e com menor nível de educação (18,19). Dados do Ministério da Saúde (19) revelam que em 2014 nasceram 28.244 crianças filhas de meninas entre 10 e 14 anos e 534.364 crianças filhas de mães com idades compreendidas entre 15 e 19 anos (17,20).

O risco de morte materna evidenciado entre essas adolescentes duplica, quando comparado com o observado em mulheres adultas (21,22). Além disso, gestações não planejadas apresentam-se como consequência nessa faixa etária, e resulta que 75% delas abandonam a escola e ficam expostas a situações de maior vulnerabilidade, reproduzindo padrões de pobreza e exclusão social (23,24).

Outro agravante é a alta incidência de prematuridade e baixo peso entre os recém-nascidos filhos destas adolescentes, principalmente quando engravidam em idades muito precoces, ou seja, abaixo dos 15 anos de idade (17,21).

A gravidez não planejada pode expô-las a situações de alta vulnerabilidade, desta forma existe necessidade de orientação quanto aos vários métodos contraceptivos e, dentre eles, quanto à prescrição, disponibilização e uso de Anticoncepcionais Hormonais Orais (ACHOs) (13,14,25).

1.3 Anticoncepcionais Hormonais Orais na Adolescência

Os anticoncepcionais completaram 60 anos de uso e ao longo deste período diversas mudanças em sua composição e via de administração ocorreram, visando maior eficácia e menores efeitos colaterais. Estudos realizados em diferentes países

divulgam que o uso de anticoncepcionais hormonais tornou-se prática mundial, com milhões de adolescentes usuárias deste método (26,27).

No Brasil, é consenso que o uso de métodos contraceptivos na adolescência limita-se, dentre todos os disponíveis a serem utilizados por essa faixa etária, basicamente ao emprego do preservativo masculino e ao de anticoncepcionais orais (11,28,29). Apesar da evidência da necessidade de uso, estudos demonstram que entre 3%(28) e 18% (28,29) das adolescentes que apresentam vida sexual ativa não utilizam nenhum tipo de método contraceptivo.

O grupo de pesquisa do projeto Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA)(25), entre suas produções, desenvolveu subprojeto com objetivo de estimar a prevalência de iniciação sexual e uso de métodos contraceptivos em adolescentes com vida sexual ativa. Este estudo revelou que entre as adolescentes avaliadas, 85,2% referiram uso de métodos contraceptivos, dentre os métodos, 68,8% das adolescentes referiram uso de preservativo masculino pelo parceiro e, anticoncepcional hormonal oral (ACHO) por 20,8% delas (25).

A análise dos dados sobre sexualidade e contracepção evidencia que a heterogeneidade na prevalência de iniciação sexual e uso de métodos contraceptivos observada entre os adolescentes brasileiros está relacionada aos fatores idade, à variabilidade dos locais em que vivem e, da qualidade da educação que lhes é oferecida (25).

Entre os múltiplos fatores relacionados à gravidez precoce podemos citar a maturação sexual acelerada, início precoce da vida sexual, falta de acesso aos métodos contraceptivos; desconhecimento da fisiologia da fertilidade e da

sexualidade; fragilidade na tutela familiar e falta de perspectivas de ascensão econômica e acadêmica-educacional (17,20,22,24,30).

Outros fatores resultam em função da desigualdade social, em que a maternidade se constitui como projeto de vida; liberdade sexual; gestação como forma de agressão e desafio à família e à sociedade. A crença de que por ser adolescente não corre o risco de conceber, em que pensamentos equivocados como “uma relação apenas não é suficiente para engravidar” ou que “isto não vai acontecer comigo” também constituem fatores que propiciam a gestação não planejada (17,20,22,24,30).

Desta forma iniciativas voltadas ao empoderamento feminino e à educação sexual abrangente podem aumentar a igualdade e equidade de gênero, bem como o comportamento sexual responsável, para minimizar a prevalência de gravidez precoce e não planejada, além das infecções sexualmente transmissíveis (31).

A adolescência é momento de grande vulnerabilidade no que tange ao crescimento e desenvolvimento(1), quanto às possíveis consequências resultantes ao uso de contraceptivos hormonais quando utilizados por indivíduos pertencentes a esse recorte etário (11,12,25,28). Deve-se refletir sobre as interferências destes hormônios exógenos na fisiologia do crescimento e desenvolvimento, principalmente sua ação no sistema esquelético pois, a adolescência é fase especialmente importante no que concerne à saúde óssea (32).

1.4 Ação hormonal na fisiologia do crescimento e desenvolvimento no sistema esquelético

A compreensão dos mecanismos envolvidos na mineralização óssea, especialmente aqueles que ocorrem no período puberal, podem propiciar o desenvolvimento de uma massa óssea de qualidade (33).

Por muito tempo o conjunto de ossos que formam o esqueleto humano foi considerado um arcabouço mineral, tecido inerte; entretanto, nos últimos anos, pode-se afirmar que o tecido ósseo é vivo, que entre tantas competências participa das funções biomecânicas de locomoção e sustentação; tem papel protetor de órgãos internos, sistema nervoso e da medula óssea; participa da regulação do pH sérico e da concentração de minerais. Recentemente foi considerado órgão com função endócrina, produzindo hormônios e regulando diversos mecanismos relacionados ao nível glicêmico e à resistência à insulina (34,35).

O osso é tecido metabolicamente ativo, composto por população heterogênea de células, em diferentes estágios de diferenciação celular, que está em processo permanente de mineralização relacionado à formação e reabsorção da massa óssea (36–38). O conteúdo mineral ósseo (CMO) acumulado durante a adolescência é considerado fator de proteção quanto à possível incidência de osteopenia e/ou osteoporose e fraturas por deterioração da microarquitetura, que serão evidenciadas na vida adulta e, certamente, na senilidade (39).

Durante o crescimento e desenvolvimento observados nos anos que correspondem à adolescência, o crescimento do esqueleto prossegue pela ação coordenada de deposição e reabsorção óssea para permitir que os ossos se expandam (aposição periosteal do osso cortical) e se alonguem (ossificação endocondral) até sua forma adulta (33). Na puberdade, a taxa de formação óssea supera a de reabsorção, favorecendo o incremento ósseo (39).

A literatura científica atual (40,41) evidencia que a aquisição de massa óssea se relaciona ao avanço do estadiamento puberal de Tanner (1), sendo mais significativa entre os estadiamentos 3 e 4, respectivamente, para o sexo feminino e

masculino. Em meninas, o pico máximo de velocidade de crescimento (PHV), ocorre dois anos após o início do desenvolvimento das mamas (M2) e antecede em um ano a menarca, ocorrendo, quando as meninas estão em estágio M3 de mamas pelos critérios de Tanner (40–42).

Com diferença de sete a doze meses após o PHV observa-se o pico de massa óssea (PMO), confirmando-se que 25% da massa óssea é depositada nos meses próximos ao evento menarca (33).

O PMO é considerado como a quantidade de osso adquirida quando o sistema esquelético se apresenta estável, sendo atingido durante a idade adulta jovem. O conceito de pico de massa óssea captura de forma mais ampla o pico de força óssea, que é caracterizado por massa, densidade, microarquitetura, mecanismos de micro reparo e propriedades geométricas que fornecem resistência estrutural (33).

Existem várias nuances neste conceito que merecem reconhecimento. O conceito de PMO é diferente quando aplicado a um indivíduo e ao conjunto da população. Para um indivíduo, o pico de massa óssea pode se referir à quantidade máxima de osso acumulado durante um período até que alcance a idade adulta jovem (43).

Alternativamente, o conceito de PMO pode se referir ao potencial máximo ou genético do indivíduo para a resistência óssea, ou seja, conteúdo mineral ósseo (CMO), densidade mineral óssea segmentar ou outras medidas de resistência óssea. Em nível populacional, o PMO é atingido quando as alterações relacionadas à idade no resultado ósseo não são mais positivas e se atinge um platô ou valor máximo (43).

O conteúdo mineral ósseo (CMO) aumenta gradualmente durante a infância e verifica-se aumento exponencial durante a adolescência. Após o estabelecimento

da estatura final, a massa óssea continua a aumentar por mais algum período, até atingir montante que pode ser definido como a quantidade máxima da massa óssea que o indivíduo acumula desde o nascimento até à maturidade óssea. Esse importante período de incremento de massa óssea pode ser considerado como uma janela de oportunidades no que concerne à saúde óssea (40,42,44).

Em adolescentes do sexo feminino, o PMO, tanto para a região lombar quanto para o corpo total, foi observado entre 18 e 20 anos (45). Desta forma preocupação crescente com a baixa massa óssea e suas consequências conduziram ao progressivo interesse e preocupação no entendimento da modelação e da remodelação óssea, durante as duas primeiras décadas de vida do ser humano (33).

Esses fenômenos dependem da ação coordenada de três tipos de células: os osteoblastos, osteoclastos e os osteócitos(46) sob participação direta do estrogênio através de receptores específicos presentes em osteoblastos e osteoclastos no processo de remodelação óssea, sendo que, após os 40-50 anos, a reabsorção predominará sobre a formação óssea, principalmente no sexo feminino, resultando em desorganização da microarquitetura, fragilidade óssea e maior risco de fratura (44,46).

Estudos demonstram a correlação entre os marcadores ósseos como preditores do desenvolvimento de CMO e DMO, evidenciando que as concentrações de marcadores de formação e reabsorção óssea são mais elevadas nos primeiros anos da puberdade do que nos estágios avançados do desenvolvimento puberal, quando se aproximam das concentrações evidenciadas no início da vida adulta (28,41,47,48).

Pode-se inferir então que o comprometimento do incremento ósseo durante este período pode conduzir a um PMO “subótimo”, situação que predispõe a ocorrência de fraturas ainda na infância até a senilidade, levando ao surgimento precoce de quadros de osteopenia/osteoporose em indivíduos com baixa reserva óssea (33,41,42,49), sendo a baixa DMO o principal preditor para o risco de fraturas (50).

A saúde óssea é influenciada por fatores endógenos como, a genética e exposição aos hormônios sexuais e, exógenos, representados pela atividade física, nutrição, tabagismo e uso de medicamentos(38,51–54).

Conforme revelado por estudos *in vitro* e *in vivo*, o estrogênio é fator importante na regulação do metabolismo do tecido ósseo(55), pois afeta positivamente a formação e proliferação dos osteoblastos(55), enquanto simultaneamente inibe a apoptose de osteoclastos responsáveis pela reabsorção óssea (56).

A ação estrogênica consiste na inibição da produção de interleucinas (IL-1 β , IL-6) e prostaglandinas (E₂), que são importantes reguladores da reabsorção e estimuladores da produção de Osteoprotegerina (OPG), tolhendo também o fator de necrose tumoral (TNF), conhecido como inibidor da osteoclastogênese(57–59).

O efeito bifásico promovido pelo estrogênio de estimular a deposição de cálcio no perióstio e inibir a reabsorção do endóstio, mediante a interação com o hormônio de crescimento (*Growth Hormone* - GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) 1 e 2, possibilitam a maximização do crescimento e resistência ósseos(60).

A importância do papel do estrogênio sob células ósseas também foi demonstrada em estudo experimental que utilizou o estrogênio 17- β -estradiol em células osteoblásticas

evidenciando aumento da secreção de OPG, assim como, aumento da expressão gênica das células osteoblásticas em comparação com as células sem estímulo hormonal (59).

Diante dessas constatações pode-se afirmar que o estrogênio é um dos principais determinantes do incremento de massa óssea, afetando tanto na aquisição do PMO durante adolescência, resultante ao aumento da densidade mineral óssea (DMO) nesses anos e nos primeiros anos da terceira década de vida (55,61,62).

Além dos efeitos relacionados ao estrogênio, o impacto da progesterona sobre a massa óssea também deve ser considerado, com diferentes mecanismos subjacentes. A progesterona tem ação sobre o tecido ósseo, pois estimula a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos e conseqüentemente ativa a formação dos ossos, minimizando, assim, a perda óssea (63–65).

Aquisição insuficiente de massa óssea durante o desenvolvimento esquelético e/ou perda óssea acelerada após a obtenção do pico máximo de incremento de massa óssea são, teoricamente, os dois processos que predispõem às fraturas por fragilidade entre as mulheres pós-menopausa. Assim, diante dessas constatações, pode-se afirmar que a massa óssea adquirida no final do período de crescimento parece ser mais importante do que a perda óssea que ocorre durante a vida adulta, uma vez que aumento de 10% no PMO retarda o início da osteoporose em 13 anos(58).

Em mulheres jovens aparentemente saudáveis que tiveram início tardio da puberdade, foi observada baixa densidade mineral na região trabecular e menor espessura no rádio distal, sendo que os achados foram associados à redução da resistência óssea e aumento do risco de fratura durante o crescimento (45,66).

A puberdade tardia está associada ao aumento da incidência de fratura durante a infância, adolescência e vida adulta de mulheres saudáveis (67), evidenciando sua influência sobre a microestrutura óssea prejudicada em momento de aquisição do PMO (66,67). A relação positiva existente entre a menarca precoce e a maior densidade óssea reforça o papel do estrogênio na aquisição de massa óssea(45,66).

Frente a esse apanhado, pode-se observar que a progesterona e o estrogênio são importantes reguladores do metabolismo ósseo (32,37,68) e, assim, é plausível supor que o uso de ACHOs possa afetar a saúde óssea. Em adolescentes, que estão em processo de construção e acumulação de massa óssea, esta interferência pode ser ainda mais impactante, uma vez que praticamente metade do montante total de massa óssea obtida na vida adulta de uma mulher é incorporada durante a adolescência (69).

Reabsorção e formação são processos intimamente acoplados na remodelação óssea, sendo o estrogênio importante regulador em ambos os processos. Entretanto, pouco se sabe sobre o mecanismo molecular dos hormônios sintéticos tanto os progestágenos como os estrogênios sobre a remodelação óssea (70).

O principal efeito pretendido por todos os ACHOs é a inibição da ovulação, por redução da liberação da gonadotrofina no meio do ciclo menstrual, pela supressão da secreção de gonadotrofinas durante a fase folicular do ciclo, que previne a maturação folicular e, acrescido a esses efeitos, pela dificuldade de implantação do zigoto no endométrio inóspito (71).

Além de seus efeitos anticoncepcionais, deve-se destacar que apresentam efeitos considerados benéficos à saúde, como a prevenção do câncer de endométrio e de ovário, alívio da dismenorreia e controle de irregularidade menstrual (71).

No entanto, podem apresentar efeitos adversos, como aumento quanto ao risco de eventos cardiovasculares como o tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio entre outros (71,72).

1.5 Biomarcadores e métodos de avaliação do metabolismo ósseo

Para determinar valores dinâmicos do metabolismo ósseo e sua relação com exposição hormonal, são utilizados diferentes biomarcadores. Para a avaliação da massa óssea, a densidade mineral óssea (DMO) obtida por atenuação de raios X de dupla energia (DXA), denominada densitometria óssea, é considerada o método mais adequado (45,73,74).

Trata-se de método rápido, reprodutível, seguro, não invasivo, preciso e de baixa exposição à radiação. 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 da DMO na maioria dos pacientes pediátricos e entre os adolescentes (45,73,74).

Entretanto, mesmo sendo considerada o método indicado, é medida pontual estática e, portanto, não reflete as alterações dinâmicas às quais o tecido ósseo se submete, sendo seu resultado considerado apenas um momento do quadro evolutivo (73,75,76).

Para suprir essa limitação e melhorar a sensibilidade, a especificidade e o dinamismo dessas avaliações, o uso de alguns marcadores biológicos vem sendo

recomendado para permitir compreender e avaliar o processo da remodelação óssea (73,75,76).

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 Telo-peptídeo-carboxiterminal(S-CTx) (75,77).

A OC é a proteína não-colágena da matriz óssea mais abundante e produzida por osteoblastos diferenciados. Relaciona-se à mineralização da matriz osteóide e as vitaminas D e K1 são importantes cofatores(75). Imunoensaios demonstram correlação entre valores elevados de OC com aumento da formação óssea como no processo de crescimento rápido, bem como, no hipertireoidismo e na ocorrência de metástases ósseas (24).

A FAO consiste numa enzima específica encontrada na membrana plasmática de osteoblastos e também está envolvida nos processos de formação e mineralização óssea (75).

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 (41,78–80).

A análise e o acompanhamento dos níveis séricos dos biomarcadores ósseos oferecem uma contribuição importante para a compreensão do metabolismo ósseo, sendo uma ferramenta na complementação das avaliações estáticas obtidas pela realização da densitometria óssea (41,75,81,82).

Assim é possível antever que os marcadores de formação óssea se encontram proporcionalmente mais elevados durante a infância e a adolescência do que os de reabsorção e as concentrações dos marcadores são elevadas nos primeiros anos da adolescência e diminuem significativamente com o avançar da mesma (41,48).

1.6 Efeitos dos ACHOs em adolescentes disponíveis na literatura

Os efeitos do uso de ACHO em adolescentes foram amplamente estudados, entretanto, os resultados encontrados na literatura científica sobre os efeitos do uso de ACHO na saúde óssea de adolescentes são conflitantes. Isso se deve à heterogeneidade dos estudos em relação aos critérios de inclusão, número de participantes e randomização dos grupos; quanto ao tipo de contraceptivo, componentes e suas doses em cada medicamento, período de observação, interferência de fatores como atividade física, idade, tabagismo, raça-etnia, índice de massa corporal e ingestão de vitamina D e cálcio (83–85).

Desta forma, ainda não está esclarecido o efeito dos ACHOs sobre o incremento de massa óssea de adolescentes e seu impacto quanto ao risco de osteoporose na vida senil (83–85).

Alguns ACHOs induzem à redução de produção de estrogênio endógeno e à supressão da produção endógena de progesterona pelos ovários. Nessas mulheres que os utilizam, os níveis circulantes de esteroides sexuais são principalmente determinados pelas doses presentes na formulação do anticoncepcional (36), contudo, cabe ressaltar que a dosagem inclua análises de EE e que o β estradiol pode não ter sido dosado.

Se a formulação do anticoncepcional contém dose baixa ou muito baixa de EE ou se o uso de formulações resulta em concentrações estrogênicas baixas, o metabolismo do tecido ósseo pode ser afetado. Isso é particularmente verdadeiro durante a adolescência, quando o eixo hipotálamo–hipófise–gônadas não está completamente maduro (55,69,84,86).

Os efeitos esqueléticos de algumas formas de contraceptivos hormonais são mais evidentes em mulheres adolescentes do que em mulheres maduras, sendo o uso de acetato de medroxiprogesterona (DMPA) injetável trimestral associado a menores ganhos ou também a perdas mais expressivas de massa óssea em adolescentes(86).

Segundo recomendações da *National Osteoporosis Foudation* (33) o DMPA é nível B de evidência sobre impacto negativo no ganho de massa óssea. Sua ação principal é por meio da deficiência estrogênica, entretanto, sabe-se que pode alterar a expressão de genes de receptores de glicocorticóides resultando em redução da DMO em usuárias de DMPA quando comparada com adolescentes não usuárias (87,88).

Os efeitos do uso de progesterona em doses elevadas estão bem estabelecidos na literatura e confirmam que sua atuação sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gônada podem causar hipoestrogenismo, reabsorção óssea antecipada e rápida perda de massa óssea (37,89).

Os progestágenos como a Drospirenona e o Desogestrel, que mimetizam o efeito da progesterona, ativam os receptores de andrógenos por inibição competitiva, bloqueando assim, a ação androgênica endógena. Esse mecanismo de ação resulta em importantes efeitos antiandrogênicos que também se manifestam no metabolismo

ósseo, pois a testosterona desempenha papel fundamental na obtenção de massa óssea (80).

Alguns estudos que investigaram a influência dos progestágenos, presentes nas formulações dos ACHOs, não foram suficientes para esclarecer e distinguir se os efeitos sobre o metabolismo ósseo resultam da progesterona ou dos níveis reduzidos de estrogênio (80,90,91).

Entretanto, não há discordância entre os especialistas quanto a prescrição de ACHOS com doses cada vez menores de Etinilestradiol, no tocante à redução de complicações tromboembólicas(85) Ainda assim, a combinação hormonal encontrada nos ACHOs pode reduzir o nível de IGF-1, hormônio importante no crescimento e desenvolvimento do esqueleto (78).

Os hormônios Estradiol e Etinilestradiol (EE) agem em receptores estrogênicos, por meio dos mesmos mecanismos biológicos e, é reconhecida, a potência maior do EE sobre os tecidos-alvos (79). Entretanto, a potente atividade estrogênica do EE não se reflete nos trabalhos que avaliaram a saúde óssea das adolescentes. Embora na atualidade sejam denominados de baixa dose, o EE apresenta equivalência cinco vezes superior ao estrogênio endógeno (85).

Conclusão

O presente estudo evidenciou um menor incremento de massa óssea entre as usuárias de ACHO, após 24 meses, sendo o efeito deletério mais evidente nas que utilizaram EE 30 µg/Drospirenona 3mg.

Diferenças significativas quanto a evolução dos parâmetros densitométricos de adolescentes saudáveis não usuárias de anticoncepcionais (grupo controle) quando comparadas às usuárias de contraceptivos hormonais orais de baixa dose (Etinilestradiol 20µg/ Desogestrel 150mg ou Etinilestradiol 30µg/ Drospirenona 3mg), de mesma faixa etária, foram evidenciadas. Demonstrou-se interferência negativa sobre a saúde óssea avaliada tanto pela densitometria óssea quanto pelos biomarcadores séricos de formação óssea.

A compreensão do processo de incorporação óssea que ocorre na infância e adolescência permite o desenvolvimento de estratégias para a prevenção precoce da osteoporose.

Contribuições

Tamara Beres Lederer Goldberg concebeu o estudo, estabelecimento dos métodos de estudo, e interpretação dos dados do estudo e redação do manuscrito.

Carla C. Silva participou da concepção do estudo, estabelecimento dos métodos de estudo, e interpretação dos dados do estudo.

Talita Domingues Caldeirão participou da coleta de dados interpretação dos dados do estudo e redação do manuscrito.

Lilian Rodrigues Orsolini participou da coleta de dados e auxiliou na interpretação dos dados do estudo.

Altamir Santos Teixeira, colaborou nos laudos dos exames de imagem.

Hélio Rubens é o estatístico do estudo e auxiliou na análise dos dados.

Todos os autores leram, contribuíram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Todos os autores declaram não ter conflito de interesses.

Financiamento

Os financiamentos que viabilizaram o desenvolvimento desta pesquisa foram o Auxílio Pesquisa FAPESP número 15/04040-2 e patrocínio da Unimed – Assis.

Aprovação ética

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 e foi aprovada uma emenda no ano de 2018 junto à Plataforma Brasil sob o número 2.766.807 para dar continuidade à coleta de dados.

Referências

- [1] C.M. Weaver, C.M. Gordon, K.F. Janz, H.J. Kalkwarf, J.M. Lappe, R. Lewis, M. O’Karma, T.C. Wallace, B.S. Zemel, The National Osteoporosis Foundation’s position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations, *Osteoporos. Int.* 27 (2016) 1281–1386. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>.
- [2] M. Herrmann, M.J. Seibel, The effects of hormonal contraceptives on bone turnover markers and bone health, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 72 (2010) 571–583. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03688.x>.
- [3] C.M.T. Fortes, T.B.L. Goldberg, C.S. Kurokawa, C.C. Silva, M.R. Moretto, T.P. Biason, A.S. Teixeira, H.R. de Carvalho Nunes, H.R. de C. Nunes, Relationship between chronological and bone ages and pubertal stage of breasts with bone biomarkers and bone mineral density in adolescents, *J. Pediatr. (Rio. J)*. 90 (2014) 624–631. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.04.008>.
- [4] M. Lattakova, M. Borovsky, J. Payer, Z. Killinger, Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls, *Eur. J. Contracept. Reprod. Heal. Care.* 14 (2009) 207–214. <https://doi.org/10.1080/13625180902838828>.
- [5] A. da C.B. Rizzo, T.B.L. Goldberg, T.P. Biason, C.S. Kurokawa, C.C. da Silva, J.E. Corrente, H.R.C. Nunes, 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)*. 95 (2019) 567–574. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.05.011>.
- [6] H. Roberts, Steroidal contraceptives: Effect on bone fractures in women, *Maturitas.* 80 (2015) 340–341. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.01.011>.
- [7] S.C. Manolagas, Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis*, *Endocr. Rev.* 21 (2000) 115–137. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0395>.
- [8] S.A. Jackowski, A.D.G. Baxter-Jones, A.J. McLardy, R.A. Pierson, C.D. Rodgers, 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.* 5 (2016) e333–e341. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2015.06.001>.
- [9] D. Yilmaz, B. Ersoy, E. Bilgin, G. Gümüşer, E. Onur, E.D. Pinar, 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.* 23 (2005) 476–482. <https://doi.org/10.1007/s00774-005-0631-6>.
- [10] F.Z. Stanczyk, D.F. Archer, B.R. Bhavnani, Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment, *Contraception.* 87 (2013) 706–727. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.12.011>.
- [11] G. Creatsas, Estradiol – containing contraceptives, *Maturitas.* 81 (2015) 119–120. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.062>.
- [12] D.B. Jelliffe, E. F. P. ; Jelliffe, Anthropometry in action. I. Dental second year

- malnutrition. (Practical age-grouping in young children in areas without birth verification.), *J. Trop. Pediatr.* 14 (1968) 71–74. [http://doi:10.1093/tropej/14.2.71](http://doi.org/10.1093/tropej/14.2.71).
- [13] J.M. Tanner, *Growth at adolescence : with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity*, 2nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1962. <https://trove.nla.gov.au/work/231801954>.
- [14] E. Reynolds, *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. By W. W. Greulich and S. I. Pyle. Stanford University Press, 1950, xiii + 190 pp., *Am. J. Phys. Anthropol.* 8 (1950) 518–520. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330080429>.
- [15] S.J. Shuhart CR, S.S Yeap, P.A. Anderson, L.G. Jankowski, E.M. Lewiecki, L.R.Morse, H.N.Rosen, D.R. Weber, B.S. Zemel, 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). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.001>.
- [16] F. Polatti, F. Perotti, N. Filippa, D. Gallina, R.E. Nappi, Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women, *Contraception.* 51 (1995) 221–224. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(95\)00036-A](https://doi.org/10.1016/0010-7824(95)00036-A).
- [17] J.M. Tanner, R.H. Whitehouse, W.A. Marshall, B.S. Carter, Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height, *Arch. Dis. Child.* 50 (1975) 14–26. <https://doi.org/10.1136/adc.50.1.14>.
- [18] D. Cibula, J. Skrenkova, M. Hill, J.J. Stepan, Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence, *Eur. J. Endocrinol.* 166 (2012) 1003–1011. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1047>.
- [19] A. Goshtasebi, T. Subotic Brajic, D. Scholes, T. Beres, A. L. Goldberg, A. Berenson, J.C. Prior, Adolescent use of combined hormonal contraception and peak bone mineral density accrual: A meta-analysis of international prospective controlled studies, *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 90 (2019) 517–524. <https://doi.org/10.1111/cen.13932>.
- [20] J. Gersten, J. Hsieh, H. Weiss, N.A. Ricciotti, Effect of Extended 30 µg Ethinyl Estradiol with Continuous Low-Dose Ethinyl Estradiol and Cyclic 20 µg Ethinyl Estradiol Oral Contraception on Adolescent Bone Density: A Randomized Trial, *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 29 (2016) 635–642. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.05.012>.
- [21] S. Ziglar, T.S. Hunter, The Effect of Hormonal Oral Contraception on Acquisition of Peak Bone Mineral Density of Adolescents and Young Women, *J. Pharm. Pract.* 25 (2012) 331–340. <https://doi.org/10.1177/0897190012442066>.
- [22] T.S. Brajic, C. Berger, K. Schlammerl, H. Macdonald, S. Kalyan, D.A. Hanley, J.D. Adachi, C.S. Kovacs, J.C. Prior, 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.* 18 (2018) 227–236.

- [23] E.T. Callegari, A. Gorelik, S.M. Garland, C.Y. Chiang, J.D. Wark, Bone turnover marker reference intervals in young females, *Ann. Clin. Biochem.* 54 (2017) 438–447. <https://doi.org/10.1177/0004563216665123>.
- [24] E.T. Callegari, S.M. Garland, A. Gorelik, C.Y. Chiang, J.D. Wark, Bone turnover marker determinants in young women: results from the Safe-D study, *Ann. Clin. Biochem.* 55 (2018) 328–340. <https://doi.org/10.1177/0004563217719734>.
- [25] R.B. Wolff, R.C. Teixeira Gomes, C. Verna, G.C.C. Cristofani Maioral, T.C. Rampazo, R.S. Simões, E.C. Baracat, J.M. Soares Júnior, Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos, *Rev. Assoc. Med. Bras.* 58 (2012) 493–497. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000400023>.
- [26] P. Hadji, E. Colli, P.A. Regidor, Bone health in estrogen-free contraception, *Osteoporos. Int.* 30 (2019) 2391–2400. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05103-6>.
- [27] C. Nappi, A. D. S. Sardo, E. Greco, G.A. Tommaselli, E. Giordano, M. Guida, Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density, *Obstet. Gynecol.* 105 (2005) 53–60. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000148344.26475.fc>.
- [28] V. Seifert-Klauss, J.C. Prior, Progesterone and Bone: Actions Promoting Bone Health in Women, *J. Osteoporos.* 2010 (2010) 1–18. <https://doi.org/10.4061/2010/845180>.