

# The influence of combined oral contraception in bone mass during adolescence: a evidence based review

## Impacto da contraceção oral combinada na massa óssea durante a adolescência: uma revisão baseada na evidência

João Stuart<sup>1</sup>, Ana Vidal<sup>2</sup>, Ana Duarte<sup>3</sup>, Ângela Teixeira<sup>4</sup>

USF Nova Via  
USF Arco do Prado

### Abstract

Evidence suggests that contraceptives with estrogen and progesterone can affect bone mass. There are doubts as to what doses of these hormones are harmful. This review aims to find out whether there is a correlation between lower doses of estrogen (<30 µg) and decreased bone mass in adolescent women. This review showed that there are no statistically significant differences in the bone mineral density of adolescent women using contraceptives with lower estrogen formulations (<30 µg).

**Keywords:** Adolescence; Estrogen contraceptive agents; Hormonal oral contraceptives; Bone mineral density.

### Resumo

A evidência sugere que contraceptivos com estrogénio e progesterona podem afetar a massa óssea. Existem dúvidas, a partir de que doses estas hormonas são prejudiciais. Esta revisão tem como objetivo perceber se existe uma correlação entre doses menores de estrogénio (<30 µg) e diminuição da massa óssea em mulheres adolescentes. Esta revisão demonstrou que não existem diferenças estatísticas significativas na densidade mineral óssea de mulheres adolescentes que utilizem contraceptivos com formulações menores de estrogénio (<30 µg).

**Palavras-chave:** Adolescência; Contraceptivos com estrogénio; Contraceptivos hormonais orais; Densidade mineral óssea.

### INTRODUÇÃO

O ritmo de mineralização óssea é mais acentuado nas fases da infância e da adolescência, estimando-se que 90% da massa óssea adulta é obtida neste período<sup>1</sup>. É na puberdade, nos estádios 3 e 4 de Tanner, tipicamente entre os 12 e os 14 anos, que a aquisição de massa óssea é mais importante<sup>2</sup>. A evidência cientí-

fica existente sugere que a contraceção hormonal pode diminuir a taxa de formação óssea e contribuir para um pico mais baixo de densidade mineral óssea (DMO) nas adultas jovens<sup>3</sup>.

Tanto o estrogénio como a progesterona desempenham um importante papel ao regular o metabolismo do tecido ósseo<sup>4</sup>. O estradiol é o fator dominante a influenciar a formação e a manutenção da densidade mineral óssea ao longo da vida da mulher, principalmente inibindo a reabsorção óssea. A administração de estrogénio exógeno, através da contraceção hormonal combinada (CHC), inibe a *follicle stimulating hormone* (FSH) conduzindo a uma diminuição do estrogénio

1. Interno de formação específica de MGF, USF Nova Via.

2. Interna de formação específica de MGF, USF Nova Via.

3. Interna de formação específica de MGF, USF Arco do Prado.

4. Assistente Graduada de MGF, USF Nova Via.

endógeno e, logo, a uma diminuição da concentração absoluta de estradiol no sangue<sup>5,6</sup>. Esta situação pode conduzir à diminuição de massa óssea na adolescência, à semelhança do que se passa nas mulheres após a menopausa<sup>7</sup>. Por isso, a CHC causa preocupação em relação ao impacto na produção de massa óssea.

Os efeitos da CHC na massa óssea são alvo de discussão, já que os estudos realizados até ao momento apresentam resultados discrepantes. Os resultados variam entre efeitos negativos, neutros ou positivos sobre a densidade mineral óssea<sup>8,9</sup>. Na perimenopausa, o uso de CHC aparenta prevenir a perda de massa óssea, mas a sua utilização deve considerar os critérios de elegibilidade para o uso de CHC neste grupo etário<sup>9</sup>. Durante a adolescência, em que remodelação óssea é maior, o impacto da CHC na formação do esqueleto e a sua relação com o aumento do risco futuro de complicações como osteopenia ou osteoporose é ainda pouco claro<sup>7,8,9</sup>.

Em Portugal, o uso de CHC na adolescência é comum não só pela sua efetividade contraceptiva, mas também devido aos seus benefícios adicionais como redução da dismenorrea, da síndrome pré-menstrual, de sintomas relacionados com hiperandrogenismo como acne e hirsutismo e do fluxo menstrual com prevenção de anemia. O Consenso sobre Contraceção da Sociedade Portuguesa da Contraceção recomenda que, nas adolescentes mais jovens ou com IMC <18 kg/m<sup>2</sup>, sejam preferidas as formulações com 30 mcg de etinilestradiol (EE) por terem menor impacto na densidade mineral óssea, em detrimento de concentrações mais baixas. Não obstante, é reconhecido o risco de eventos tromboembólicos dependentes da dose de etinilestradiol, principalmente em mulheres mais velhas, com outros fatores de risco associados como obesidade e tabagismo<sup>10,11,12,13,14</sup>.

Esta revisão tem como objetivo perceber se as formulações de CHC com concentrações mais baixas de EE (<30 µg) têm um impacto negativo a nível ósseo em relação às formulações com concentrações superiores de etinilestradiol (≥30 µg).

## MÉTODOS

Para responder ao objetivo deste trabalho foi elaborada

uma revisão baseada na evidência. Foi colocada a questão PICO: “Nas adolescentes (População), a contraceção oral combinada contendo menos de 30 µg de EE (Intervenção), em comparação com 30 µg ou mais (Controlo), apresenta maior impacto negativo na densidade mineral óssea (Outcome)?”. Foi realizada a pesquisa de artigos científicos, em todas as línguas, nas categorias de ensaio clínico, metanálise e revisão sistemática na base de dados Pubmed, no dia 18 de fevereiro de 2022, utilizando as palavras-chave: (adolescent [MeSH] OR adolescence [MeSH]) AND (estrogen contraceptive agents [MeSH] OR hormonal oral contraceptives [MeSH]) AND (bone mineral density). Desta pesquisa foram obtidos 4 artigos. Um dos artigos foi excluído por não responder à PICO. Portanto, foram selecionados para leitura integral e elaboração da revisão baseada na evidência 3 artigos (1 ensaio clínico randomizado e 2 revisões sistemáticas). O nível de evidência (NE) e a força de recomendação (FR) dos artigos foram atribuídos usando a escala SORT da American Family Physician<sup>15</sup>. [9] A seleção dos artigos foi feita em duplicado por 4 autores, com uma taxa de concordância final de 100%. A leitura integral e a avaliação do NE e da FR dos artigos foram realizadas por 4 dos autores. A supervisão final do artigo foi realizado por todos os autores. Esta revisão sistemática foi elaborada com base nas recomendações de PRISMA for systematic review protocols (PRISMA-P)<sup>16</sup>.

## RESULTADOS

A revisão baseada na evidência foi elaborada com base em três artigos: um ensaio clínico randomizado e duas revisões sistemáticas. O ensaio clínico de Gai *et al*<sup>17</sup> compara a DMO da coluna lombar e do colo femoral, ao longo de 2 anos, entre utilizadoras de EE/desogestrel (30 µg/0,15 mg), utilizadoras de EE/ciproterona (35 µg/2 mg) e não utilizadoras de contraceção hormonal, em 450 adolescentes do sexo feminino entre os 16 e os 18 anos, sem encontrar diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos.

Na revisão sistemática de Nappi *et al*<sup>18</sup> é incluído um estudo que engloba 301 adolescentes entre os 14 e os 18 anos em que é comparada a DMO da coluna lombar, colo femoral e do corpo inteiro entre utilizadoras

**QUADRO I. ESTUDOS QUE RELACIONAM ADMINISTRAÇÃO DE DIFERENTES DOSAGENS DE EE EM ADOLESCENTES E O SEU IMPACTO NA DMO.**

Referências	Tipo de estudo	População	Métodos	Resultados	Nível de Evidência
Gai L <i>et al</i> , 2012 <sup>17</sup>	Ensaio clínico	450 adolescentes do sexo feminino entre os 16 e os 18 anos, sem patologias crónicas e sem medicação habitual	Comparar a DMO da coluna lombar e do colo femoral, ao longo de 2 anos, entre utilizadoras de EE/desogestrel (30 µg/0,15 mg), utilizadoras de EE/ciproterona (35 µg/2 mg) e não utilizadoras de contraceção hormonal	Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na DMO da coluna lombar e do colo femoral entre as utilizadoras de EE/desogestrel ou EE/ciproterona e as não utilizadoras de contraceção	3
C. Nappi <i>et al</i> , 2012 <sup>18</sup>	Revisão sistemática	301 adolescentes entre os 14 e os 18 anos, excluindo mulheres a amamentar, e com patologias ou medicação que alterem a DMO	Comparar a DMO da coluna lombar, colo femoral e do esqueleto axial, entre utilizadoras de EE (30 µg – 35 µg), utilizadoras de EE <30 µg e não utilizadoras de contraceção hormonal, num período de tempo superior a 12 meses	Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na DMO do esqueleto axial entre os 3 grupos analisados.	3
Lopez LM <i>et al</i> , 2014 <sup>19</sup>	Revisão sistemática	56 adolescentes entre os 15 e os 19 anos, excluindo patologias ou medicação que alterem a DMO	Comparar a DMO da coluna lombar, do colo femoral e do rádio distal, e o marcador de formação óssea procologéno tipo I e o marcador de reabsorção óssea Telopectido-C, ao longo de 18 meses, entre utilizadoras de EE/gestodeno (30 µg/75 µg), utilizadoras de EE/gestodeno (15 µg/60 µg) e não utilizadoras de contraceção hormonal.	Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que no grupo de utilizadoras de EE/gestodeno (30 µg/75 µg), houve um aumento da DMO lombar (p=0.037).	3

Abreviaturas: DMO, densidade mineral óssea; EE, etinilestradiol; µg, micrograma; mg, miligrama; p, p value.

de EE 30 µg – 35 µg, utilizadoras de EE <30 µg e não utilizadoras de contraceção hormonal, num período superior a 12 meses. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre estes grupos. O mesmo não aconteceu, quando realizaram o mesmo estudo em jovens adultas (19 – 30 anos), verificando-se uma diminuição da DMO da coluna e do corpo inteiro, no grupo a fazer a dose inferior a 30 µg. Estes dados em jovens adultas foram usados para sugerir que uma dose inferior a 30 µg pode ser insuficiente para atingir o pico da densidade mineral óssea na adolescência e levantam a sugestão de se realizarem mais estudos aleatorizados e controlados nesta faixa etária da adolescência.

A revisão sistemática de Lopez 2014 *et al*<sup>19</sup> inclui um artigo no qual se compara a DMO da coluna lombar, do colo femoral e do rádio distal e o marcador de formação óssea procologéno tipo I e o marcador de rabsorção óssea Telopectido-C, ao longo de 18 meses, entre utilizadoras de EE/gestodeno (30 µg/75 µg), utilizadoras de EE/gestodeno (15 µg/60 µg) e não utilizadoras de contraceção hormonal, em adolescentes entre os 15 e 19 anos. No grupo de utilizadoras de EE/gestodeno (30 µg/75 µg), houve um aumento estatisticamente significativo da DMO lombar (p=0.037).

## DISCUSSÃO

Com base nos artigos incluídos nesta revisão não é clara a relação entre a dose de EE da CHC e a DMO na adolescência. À data atual não existem estudos aleatorizados e controlados que demonstrem que uma dose inferior a 30 µg de EE condiciona a DMO das adolescentes. Contudo, Nappi *et al*<sup>18</sup>, aconselha a contraceção com doses iguais ou superiores a 30 µ, já que aparenta haver algum consenso de que esta é uma dose segura no ganho de DMO, enquanto a dose de 20 µg levanta algumas dúvidas. Lopez *et al*<sup>19</sup> refere que não é possível associar a toma de CHC com a perda de DMO, sendo que só a utilização de acetato de medroxiprogesterona (AMDP) como método contraceptivo pode alterar a DMO.

Esta revisão foi baseada em estudos de qualidade, nomeadamente um ensaio clínico randomizado e duas revisões sistemáticas, lidos na íntegra por quatro dos

autores. No entanto, todos os estudos são classificados com nível de evidência 3 devido aos seus resultados não serem *patient-oriented*, ou seja, não refletem resultados que diretamente melhoram ou prolongam a vida das pessoas. Todos os estudos avaliam a alteração na DMO, que, apesar de poder vir a ter impacto na qualidade de vida das mulheres no que diz respeito ao aumento do risco de fraturas ósseas, constitui um resultado *disease-oriented*.

A revisão apresenta algumas limitações. Todos os estudos incluídos tiveram uma duração inferior a 2 anos e nenhum incluiu a ocorrência de fraturas como resultado<sup>17,18,19</sup>. Além disso, o efeito na densidade mineral óssea do progestativo usado em conjunção com o EE não foi estudado e está descrito na literatura que as diferentes propriedades androgénicas podem afetar o processo de mineralização óssea<sup>20,21</sup>. O ensaio clínico de Gai L *et al*<sup>17</sup> inclui adolescentes a partir dos 16 anos, estando já ultrapassada a fase de maior produção óssea<sup>2</sup>. Também não foi possível controlar as variáveis independentes que podem influenciar a DMO, como é o caso do peso, atividade física ou ingestão de cálcio<sup>5</sup>. É ainda importante saber se as participantes nestes estudos, não sofriam de nenhum distúrbio alimentar, como por exemplo a anorexia nervosa, já que esta leva a uma diminuição da DMO. Outro parâmetro não avaliado pelos autores foi o nível de exercício físico que as adolescentes praticavam. Sabemos que é comum em adolescentes que pratiquem exercício físico de alta competição que desenvolvam a tríade da atleta feminina, composta por distúrbios alimentares, amenorreia e osteoporose, o que pode baralhar a análise dos dados.

## CONCLUSÃO

A AMDP parece ser, até ao momento, o único método com impacto negativo comprovado na DMO, devendo assim ser evitado na perimenopausa e ponderada a sua utilização por períodos prolongados nas adolescentes com IMC < 18 Kg/m<sup>2</sup> ou que tomem medicação prejudicial à DMO.

A revisão realizada demonstra que em adolescentes deve ser priorizada a utilização de formulações com doses de etinilestradiol ≥ 30 mcg considerando o seu efeito sobre o metabolismo ósseo (FR C). O facto de só

existirem três estudos passíveis de serem incluídos neste trabalho demonstra a falta de evidência robusta nesta área. Uma nova alternativa, que ainda necessita de mais estudos são os CHC com formulações que possuem estrol, uma versão de estrogênio natural, e que aparentemente não têm efeito negativo na DMO, à luz da evidência atual<sup>22</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moretto M.R.1. Bone Mineral Density in Healthy Female Adolescents According to Age, Bone Age and Pubertal Breast Stage. *Open Orthop J.* 2011;5:324-330.
- F Trémollières. Effect of hormonal contraception on bone mineral density. *Gynecol Obstet Fertil Jul-Aug 2005;33(7-8):520-5.*
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertility and Sterility Vol. 90, Suppl 3, November 2008.*
- Nappi C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception* 2012 Dec;86(6):606-21.
- Isley M. M. Update on hormonal contraception and bone density. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011 Jun;12(2):93-106.
- Ziglar S. The Effect of Hormonal Oral Contraception on Acquisition of Peak Bone Mineral Density of Adolescents and Young Women. *J Pharm Pract.* 2012 Jun;25(3):331-40.
- Herrmann M. The effects of hormonal contraceptives on bone turnover markers and bone health. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 May;72(5):571-83.
- Cooper C. Oral Contraceptive Pill Use and Fractures in Women: A Prospective Study. *Bone,* 1993;14(1):41-5.
- Liu S L. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *Br J Sports Med* 2006;40:11-24.
- Sociedade Portuguesa da Contraceção. Consenso sobre contraceção, 2020.
- Cromer B.A. Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Oct;15(5):353-7.
- Águas.F. Avaliação das práticas contraceptivas das mulheres em Portugal. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa* 10, 184-192 (2016).
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare – RCOG. *Clinical Guidance Contraceptive Choices for Young People.* (2010).
- Dragoman, M. V. The combined oral contraceptive pill – recent developments, risks and benefits. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*
- Ebell M H. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature *Am Fam Physician.* 2004 Feb 1;69(3):548-56.
- Moher D. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1.
- Gai L. Effect of two kinds of different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women. *Contraception.* 2012 Oct;86(4):332-6.
- Nappi C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception.* 2012 Dec;86(6):606-21.
- Lopez L.M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 24.
- Jones E.E. Androgenic effects of oral contraceptives: implications for patient compliance. *Am J Med.* 1995 Jan 16;98(1A):116S-119S.
- Clarke B.L. Androgens and Bone. *Steroids.* 2009 Mar; 74(3):296-305.
- F Ranca. Estetrol: A new choice for contraception. *J Clin Med.* 2021 Nov;10(23): 5625

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Os quatro autores participaram na elaboração da revisão, e na escolha e análise dos artigos incluídos nesta revisão.

## CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores desta revisão apresentava qualquer conflito de interesses.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

João Stuart  
E-mail: joaostuart05@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0007-8750-2343>

**RECEBIDO EM:** 19/04/2022

**ACEITE PARA PUBLICAÇÃO:** 01/09/2023