



Osteopenia após uso prolongado de acetato de medroxiprogesterona em paciente na menacme

Osteopenia after prolonged use of medroxy progesterone e acetate in a menacme patient

Osteopenia trasel uso prolongado de acetato de medroxiprogesterona em paciente em menacme

Ingrid de Salvi Coutinho¹, Ana Clara de Souza Freitas¹, Ana Beatriz Andrade Vaz², Márcia Cristina Taveira Pucci Green¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar e comparar métodos contraceptivos (progestágenos), seus tipos e vias de administração relacionando-as com incidência de osteopenia. **Detalhamento de caso:** Trata-se de um relato de caso, onde uma paciente de 34 anos, em seguimento devido a NIC 2/3, sem fatores de risco de fraturas, sem comorbidades, em uso de prolongado (14 anos), de acetato de medroxiprogesterona. Devido a este fato, foi investigado osteoporose por meio de densitometria óssea. Obteve-se como resultado da densitometria, osteopenia, isso se deve principalmente devido ao hipoestrogenismo causada por uso prolongado de progesterona isolada, causando então um bloqueio no eixo, levando em consideração que o estrogênio tem efeito protetor de massa óssea, por inibir sua reabsorção. Outros Fatores de risco evidenciado também são, estilo de vida, como sedentarismo e alimentação copiosa. **Considerações finais:** Considera-se que uso de progestagenos isolados, em específico uso injetável é um grande fator de risco para desenvolvimento de osteoporose. Porém o mesmo não acontece com progestágenos via oral ou implantes.

Palavras-chave: Medroxiprogesterona, Menacme, Osteoporose.

ABSTRACT

Objective: To report and compare contraceptive methods (progestogens), their types and routes of administration, relating them to the incidence of osteopenia. **Case details:** This is a case report of a 34-year-old patient, under follow-up due to NIC 2/3, with no risk factors for fractures, no comorbidities, and in prolonged use (14 years) of medroxyprogesterone acetate. Due to this fact, osteoporosis was investigated by means of bone densitometry. The densitometry revealed osteopenia, which is mainly due to hypoestrogenism caused by prolonged use of progesterone alone, thus causing a blockage in the axis, taking into account that estrogen has a protective effect on bone mass by inhibiting its reabsorption. Other risk factors also highlighted are lifestyle, such as a sedentary lifestyle and a copious diet. **Final considerations:** It is considered that the use of isolated progestogens, specifically injectable use, is a major risk factor for the development of osteoporosis. However, the same does not happen with oral progestogens or implants.

Keywords: Medroxyprogesterone, Menacme, Osteoporosis.

¹ Santa Casa de Misericórdia de Franca, Franca – SP.

² Universidade de Franca, Franca – SP.

RESUMEN

Objetivo: Informar y comparar los métodos anticonceptivos (progestágenos), sus tipos y vías de administración, relacionándolos con la incidencia de osteopenia. **Detalles del caso:** Se presenta un caso clínico, donde se presenta una paciente de 34 años, en seguimiento por NIC 2/3, sin factores de riesgo de fracturas, sin comorbilidades, en uso prolongado (14 años) de acetato de medroxiprogesterona. Por este hecho, la osteoporosis se investigó mediante densitometría ósea. Como resultado de la densitometría se obtuvo osteopenia, esto se debe principalmente al hipoestrogenismo provocado por el uso prolongado de progesterona aislada, provocando un bloqueo en el eje, teniendo en cuenta que los estrógenos tienen un efecto protector sobre la masa ósea, al inhibir su reabsorción. Otros factores de riesgo destacados son también el estilo de vida, como el sedentarismo y la alimentación copiosa. **Consideraciones finales:** Se considera que el uso de progestágenos aislados, específicamente el uso inyectable, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de osteoporosis. Sin embargo, no ocurre lo mismo con las progestinas orales o los implantes.

Palabras clave: Medroxiprogesterona, Amenaza, Osteoporosis.

INTRODUÇÃO

A medroxiprogesterona é um progestogênio sintético amplamente utilizado em diversas terapias hormonais, incluindo contracepção e tratamento de distúrbios menstruais. Entre as formas mais comuns de administração, destaca-se o acetato de medroxiprogesterona (AMP), frequentemente utilizado em contraceptivos injetáveis de longa duração.

O AMP é utilizado por mais 9 milhões de mulheres em todo o mundo e tem alto uso entre adolescentes no Reino Unido e nos Estados Unidos, baseado nisso, foram levantados diversos estudos sobre seus efeitos adversos, particularmente em relação à saúde óssea (TELLA, SH e GALLAGHER JC, 2014). A osteoporose é uma condição caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, aumentando o risco de fraturas e da fragilidade óssea.

Durante a adolescência e o início da vida adulta, o esqueleto humano atinge seu pico de massa óssea, um período crítico em que qualquer interferência na formação óssea pode ter consequências duradouras. O estrogênio desempenha um papel crucial na manutenção da densidade óssea, pois inibe a atividade osteoclásticas nos ossos e, portanto, a supressão deste hormônio pelo uso de progestagênios, como a medroxiprogesterona, tem sido associada à perda de massa óssea (KIWEEWAMATOVU F, et al., 2022; LAM C e MURTHY AS, 2016; NGUYEN PL, et al., 2015). A osteoporose é uma condição caracterizada pela redução da densidade óssea e aumento do risco de fraturas.

Ela pode ser influenciada por vários fatores, como a genética, dieta e atividade física, além de condições médicas e uso de medicamentos. A prevenção dessa condição é crucial, especialmente em populações de risco, como mulheres na pós-menopausa e idosos (ACOG, 2021). A utilização de contraceptivos orais durante a adolescência tem mostrado efeitos significativos sobre a densidade mineral óssea.

Um estudo recente indicou que o uso de doses baixas desses contraceptivos pode impactar a saúde óssea ao longo do tempo, especialmente quando usado por períodos prolongados (ORSOLINI LR, et al., 2023). As diretrizes clínicas do Reino Unido para a prevenção e tratamento da osteoporose fornecem orientações detalhadas sobre o diagnóstico e o manejo da condição, destacando a importância de intervenções precoces para prevenir fraturas em pessoas em risco (COMPSTON J, et al., 2017).

A combinação de ferramentas como o Garvan e o FRAX tem se mostrado eficaz para prever o risco de fraturas em mulheres pós-menopáusicas jovens. Esses métodos são utilizados para identificar aqueles que necessitam de intervenções específicas para prevenir a progressão da osteoporose (CRANDALL CJ, et al., 2019). O uso da medroxiprogesterona intramuscular tem sido associado a uma série de efeitos adversos, incluindo perda óssea em mulheres que iniciam o tratamento com antirretrovirais. Esses efeitos podem ser especialmente notáveis em populações mais jovens (KIWEEWAMATOVU F, et al., 2022).

A segurança do uso da medroxiprogesterona subcutânea foi avaliada em vários estudos, que sugeriram um perfil de segurança favorável, mas com necessidade de monitoramento contínuo em termos de efeitos na densidade óssea. A relação entre o uso de medicamentos e o risco de fraturas pode ser agravada por interações entre drogas. A pesquisa sugere que o uso concomitante de múltiplos medicamentos que afetam o metabolismo ósseo pode aumentar o risco de fraturas, especialmente em pessoas idosas.

O mesmo acontece em relação a incidência de osteopenia e até mesmo ao desenvolvimento de osteoporose no período do climatério e menopausa devido ao hipoestrogênismo, o qual é considerado importante fator de risco para baixa densidade mineral óssea (DRAGOMAN, MV e GAFFIELD, ME, 2016).

Embora seja eficaz no controle de condições como endometriose, hiperplasia endometrial e como método contraceptivo injetável, sua ação sobre o metabolismo ósseo é preocupante, especialmente em usuários de longo prazo.

Estudos mostram que mulheres no período pós menopausa, em até 3 anos, cerca de 10% já apresentaria alterações na densidade mineral óssea e posterior desenvolvimento de osteopenia/ osteoporose, e após 7 anos ou mais deste período, cerca de 32 % destas já estaria apresentando tais alterações. Estas se devem não somente ao processo de envelhecimento, estilo de vida, hábitos, genética, mas grande parte, cerca de dois terços ao hipoestrogenismo, mecanismo este simulado pelo uso prolongado de acetato de medroxiprogesterona em mulheres na menacme (EMENY RT, et al., 2019).

Estudos sobre a intervenção farmacológica em pacientes com doença renal crônica mostraram resultados variados, com alguns medicamentos se mostrando eficazes na prevenção da perda óssea, enquanto outros não demonstraram benefícios significativos (HARA T, et al., 2021). A utilização da medroxiprogesterona após cirurgias bariátricas tem sido explorada como uma opção para mulheres que precisam de contracepção a longo prazo, embora os efeitos sobre a densidade óssea sejam motivo de preocupação (LAM C e MURTHY AS, 2016).

A terapia de privação androgênica, utilizada no tratamento do câncer de próstata, tem sido associada a uma série de efeitos adversos, incluindo a perda de densidade óssea, o que demanda estratégias para mitigar esses efeitos (NGUYEN PL, et al., 2015).

O presente estudo visa relatar caso de osteopenia após uso prolongado de medroxiprogesterona, ocorrem em ambulatório referência do interior do estado de São Paulo no ano de 2024. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob número de parecer 7.196.958 e CAEE 83273424.0.0000.5438.

DETALHAMENTO DE CASO

Paciente do sexo feminino 34 anos, hígida, IMC 36,7, negava comorbidades e uso de medicações de uso contínuo. Gesta dois, para dois, sendo ambas cesáreas. Como método contraceptivo fazia uso de acetato de medroxiprogesterona há 14 anos (desde o último parto), referindo estar bem adaptada ao método.

Como antecedentes pessoais nega histórico de fraturas, tabagismo ou etilismo, fraturas de baixo impacto ou ainda doenças como artrite reumatoide ou lúpus, e nos antecedentes familiares não apresentava histórico de osteoporose ou fraturas espontâneas de baixo impacto.

Negava queixas ginecológicas ou dos diversos aparelhos. Deu entrada no ambulatório de ginecologia para realização de colposcopia devido colpocitológico com resultado de células escamosas atípicas, não se podendo descartar uma lesão de alto grau (ASC-H). Realizada colposcopia com biópsia de lesão com resultado de lesão intra-epitelial de alto grau (NIC-2/3) sendo encaminhada para realização de conização.

O uso prolongado do injetável trimestral fez a equipe se atentar para o possível risco de redução de densidade mineral óssea, tendo sido solicitada densitometria óssea que evidenciou em coluna uma densidade mineral óssea 0,8 abaixo do desvio padrão (DP) para idade, sexo, cor, peso e altura e em fêmur uma osteopenia leve (1,1 DP) para população jovem.

Sendo assim foi optado pela mudança de método contraceptivo para a progesterona isolada oral (desogestrel 75mcg/dia) e iniciado alendronato de sódio 70mg uma vez na semana além de reposição de vitamina D e carbonato de cálcio diários, visando retardo no desenvolvimento da osteoporose.

DISCUSSÃO

Estudos analisaram que o uso do acetato de medroxiprogesterona em mulher em idade reprodutiva por até dois anos, não impactam futuramente na densidade mineral óssea, a diminuição desta é apenas durante período de utilização, com recuperação após, diferente do caso relatado em presente trabalho que seu uso foi por 14 anos (KIWEEWAMATOVU F, et al., 2022).

Fora comparado também o uso de anticoncepcionais hormonais combinados, tanto injetáveis como orais, com o uso de progesterona isolada, onde evidenciou a redução da densidade mineral óssea apenas nos progestágenos isolados. Contudo, analisando os efeitos dos contraceptivos de depósitos com progesterona isolada em mulheres que ainda não haviam atingido pico de massa óssea, sendo sua diminuição apenas durante período do uso, exceto uso do acetato de medroxiprogesterona, os demais contraceptivos contendo progesterona isolada como o desogestrel (uso oral) e levonorgestrel contido no implante hormonal não afetam o metabolismo ósseo (LAM C e MURTHY AS, 2016).

Podemos citar alguns fatores de risco para osteoporose que se enquadram no estilo de vida da paciente, como o tempo de amenorreia por aleitamento materno, sexo feminino, hipoestrogenismo exógeno o qual foi ocasionada pelo bloqueio do eixo por progesterona isolada, estilo de vida sedentário, dieta pobre em cálcio e vitamina D, bem como baixa exposição solar.

Relevante ressaltar demais fatores de risco para tal patologia, onde a mesma não se enquadraria, porém contribui para seu desenvolvimento como doença renal crônica, distúrbios hormonais como doença de Cushing, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo e hipogonadismo, níveis elevados de prolactina, diabetes mellitus, doença celíaca, artrite reumatoide. Uso prolongado de corticoides, quimioterápicos e anticonvulsivantes (EMENY RT, et al., 2019).

Em relação a densidade mineral óssea, dados da literatura justificam esta correlação positiva entre peso corporal, e densidade mineral óssea. A maior conversão periférica dos hormônios gonadais em pacientes obesas melhora a manutenção da massa óssea, protegendo contra os efeitos adversos da deficiência estrogênica sobre o esqueleto, sendo sua obesidade podendo ter contribuído positivamente para não piora do quadro de osteopenia.

A baixa densidade mineral óssea, especialmente no colo femoral é um forte preditor de fraturas. O risco de fratura aumenta em duas a três vezes. Além da baixa densidade mineral óssea, é importante a identificação dos fatores clínicos de risco individualizado em cada paciente para osteoporose e fraturas, pois nos auxiliam na avaliação do risco absoluto de fratura e na seleção dos pacientes a serem tratados.

Vale ressaltar atualmente o aumento da expectativa de vida e a tendência das mulheres em adiar o momento adequado da gravidez, sendo duas características presentes nas famílias brasileiras e também em outros países do mundo como os Estados Unidos e têm colocado a comunidade científica em alerta quanto aos problemas relacionados com a longevidade culminando assim o aumento da incidência das doenças crônicas degenerativas, como a osteoporose, e o aumento do uso métodos contraceptivos mais práticos e eficazes como os injetáveis trimestrais, tais como o acetato de medroxiprogesterona, que podem estar relacionados com o aumento desta incidência.

Em relação a métodos diagnósticos, por ser uma doença silenciosa não apresentando assim sintomas específicos em suas fases iniciais, exceto em estados já avançados que apresentam fraturas ou microfraturas. Hoje a densitometria óssea nos acresce no diagnóstico, tendo alta acurácia e mesmo assim sendo pouco solicitado atualmente.

Importante ressaltar que este exame deve ser realizado em todas as pacientes acima de 65 anos ou acima de 50 anos naquelas com quadro de menopausa precoce devido a privação de estrogênio, quando há uma

suspeita clínica, seja por fatores de risco que o paciente está exposto no momento ou por fraturas típicas (HARA T, et al., 2021; NGUYEN PL, et al., 2015).

O mesmo acontece no caso relatado, em que a paciente teve privação de estrogênio por bloqueio do eixo gonadal devido uso prolongado de progesterona, e por demais fatores de risco houve uma suspeita clínica e a necessidade de realizar a densitometria óssea, onde evidenciou-se osteopenia, na qual seu valor evidenciou T-score de -1,3 em colo do fêmur, onde os valores de referência são normais de -1,0, osteopenia leve entre -1,0 a -2,5 e osteoporose abaixo de -2,5 (EMENY RT, et al., 2019; HARA T, et al., 2021).

Estabelecido o diagnóstico e riscos de fratura da paciente, importante estabelecer prevenção ou até tratamento dependendo a fase evolutiva da doença. Tratamentos anabólicos como reposição de vitamina D, atividade física resistida, além de tratamento anticatabólicos como os bisfosfonatos, a osteoprogesterina (OPG) e o ranelato de estrôncio bem como terapia de reposição hormonal de estradiol são empregados na prática (TELLA SH e GALLAGHER JC, 2014; WANG LT, et al., 2023).

A mudança do estilo de vida incluindo atividade física regular e resistida e dieta guiada por nutricionista foi incentivado para melhora da densidade óssea, perda de peso e melhora do perfil metabólico, bem como suplementação de cálcio e vitamina D para recuperação da perda e inibir progressão da doença (AMPATZIS C, et al., 2022; COMPSTON J, et al., 2017). Estilo de vida ativo é um ponto importante a ser incentivado para diminuir a incidência de osteopenia e conseqüentemente de osteoporose. O acompanhamento de dosagem de vitamina D e sua devida reposição quando necessária, ocupa tal importância (KIWEEWAMATOVU F, et al., 2022; DRAGOMAN MV e GAFFIELD ME, 2016).

Conclui-se, portanto que a escolha do método contraceptivo deve ser individualizada, bem como a investigação de antecedentes tanto pessoais quanto familiares, uso de medicações e deve ser minuciosa para não ser a causa de iatrogenias. Portanto, podemos concluir que em idades mais jovens, devemos dar preferência para progesterona isolada por via oral ou até mesmo implantes a uso de acetato de medroxiprogesterona, visto que existem evidências cada vez mais concretas de que seu uso prolongado cause prejuízos ósseos, entretanto tais efeitos são, aparentemente reversíveis após suspensão da medicação.

REFERÊNCIAS

1. ACOG. Osteoporosis Prevention, Screening, and Diagnosis. *Obstetrics&Gynecology*, 2021; 138(3): 494-506.
2. AMPATZIS C, et al. Effect of oral contraceptives on bone mineral density. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2022; 18(3): 355-360.
3. COMPSTON J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis, 2017; 12(1): 43.
4. CRANDALL CJ, et al. Predicting Fracture Risk in Younger Postmenopausal Women: Comparison of the Garvan and FRAX Risk Calculators in the Women's Health Initiative Study. *J GenIntern Med*, 2019; 34(2): 235-242.
5. DRAGOMAN MV e GAFFIELD ME. The safety of subcutaneous ly administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception*, 2016; 94(3): 202-15.
6. EMENY RT, et al. Association of Receiving Multiple, Concurrent Fracture-Associated Drugs with Hip Fracture Risk. *JAMA Netw Open*, 2019; 2(11): 1915348.
7. HARA T, et al. Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people with chronic kidney disease stages 3-5D. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021; 7: 13424.
8. KIWEEWAMATOVU F. Intramuscular depot medroxyprogesterone acetate accentuates bone loss associated with tenofovir disoproxilfumarate – containing antiretroviral therapy initiation in young women living with HIV (the BONE: CARE study): a prospective cohort study in Uganda. *Lancet Glob Health*, 2022; 10(5): 694-704.

9. LAM C e MURTHY AS. Depo-Provera (depot medroxyprogesterone acetate) use after bariatric surgery. *Open Access J Contracept*, 2016; 7: 143-150.
10. NGUYEN PL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.*, 2015; 67(5): 825-36.
11. ORSOLINI LR, et al. Bone impact after two years of low-dose oral contraceptive use during adolescence. *PLoS One*, 2023; 18(6): 285885.
12. RODEN RC, et al. An exploratory study of depot-medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescent and young adult women with cerebral palsy. *Contraception*, 2020; 101(4): 273-275.
13. SCHINI M, et al. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev.*, 2023; 44(3): 417-473.
14. TELLA SH e GALLAGHER JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014; 142: 155-70.
15. WANG LT, et al. Hormone-Related and Drug-Induced Osteoporosis: A Cellular and Molecular Overview. *Int J Mol Sci*, 2023; 24(6): 5814.