

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA
TESE DE DOUTORADO

Eficácia da Tibolona no tratamento de mulheres climatéricas pós-menopáusicas: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, da Tibolona durante um ano e Estudo não comparado da Tibolona por dois anos

MARIA CELESTE OSORIO WENDER

Orientadora: Poli Mara Spritzer

Co-orientador: José Augusto Sisson de Castro

Porto Alegre, 1997

W469e Wender, Maria Celeste Osorio

Eficácia da Tibolona no tratamento de mulheres climatéricas pós-menopáusicas: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, da Tibolona durante um ano e estudo não comparado da Tibolona por dois anos / Maria Celeste Osorio Wender ; orient. Poli Mara Spritzer. - Porto Alegre : UFRGS, 1997.

156 p. : il. color.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica.

1. Tibolona : Climatério. 2. Tibolona : Ensaio Clínico. 3. Climatério : Tratamento. I. Spritzer, Poli Mara. II. Título.

C.D.D. 618.175

C.D.U. 618.173

ESTE TRABALHO É DEDICADO

**AO MEU ESPOSO ORLANDO,
PELO APOIO E INCENTIVO IRRESTRITOS, E AOS NOSSOS FILHOS
GABRIEL E ISABELLA,**

E

**À MINHA MÃE, ANNA MARIA (*IN MEMORIAN*)
E AO MEU PAI, EDUARDO JOSÉ**

AGRADECIMENTOS

À Profª Dra. Poli Mara Spritzer, pela valiosa e cuidadosa orientação e principalmente pelo incentivo à realização desta Tese

Ao Profª Dr. José Augusto Sisson de Castro, pela importante e constante orientação ao longo deste estudo

Ao Dr. Alessandro Filkenjstein, às doutorandas Simone Mattiello e Cristina Estery e à acadêmica Marcia Schneider, pelo apoio fundamental na execução deste estudo

À Profª Dra. Suzana Arenhart Pessini, pela orientação e supervisão das histeroscopias

Ao Profª Dr. José A A Magalhães, por ter tornado possível a realização das ultrasonografias

À Profª Dra. Maria Isabel Edelweiss e Dr. Diego M. Uchôa, do Serviço de Anatomia Patológica do HCPA, pelas participações valiosas nos estudos histológicos

À nutricionista Carmen M. Francisco, do Serviço de Nutrição do HCPA, aos bioquímicos Gledson J. Gastaldo e especialmente Carmen M. Pinheiro (*In memoriam*), do Laboratório de Bioquímica do HCPA, ao Dr. Francisco Lulhier, do Laboratório de Radioimunoensaio do HCPA, e à Dra. Liane M. Röhsig, do Serviço de Hemoterapia do HCPA.

À Enfermeira Eliane Rabin, pelo auxílio no primeiro atendimento das pacientes

À Dra. Mary Borsatto, do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do HCPA, e especialmente à estatística Norma Martinez pelas colaborações na análise estatística do material

À Profª Dra. Mª. Flávia M. Ribeiro, ao Dr. Fernando M. dos Reis e especialmente à Prof. Ilma S. Brum da Silva, pela execução das figuras desta Tese

Aos colegas do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA e do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo apoio e coleguismo durante a realização deste trabalho; especialmente ao Profº Dr. Fernando M. Freitas, Profº Dr. Eduardo P. Passos, Profº Dr. Heitor Hentschel e Dr. J. Sabino L Cunha Fº, pela compreensão e incentivo que permitiram a execução e conclusão deste trabalho

E a todos funcionários do HCPA que, de maneira direta ou indireta auxiliaram a realização do estudo, especialmente às secretárias Ruth M. S. Dornelles e Valéria V. Rickot, do Ambulatório do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA, e Margarida M. Roncatto, secretária do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA.

SUMÁRIO

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUÇÃO.....	5
OBJETIVOS.....	21
PACIENTES E MÉTODOS.....	23
RESULTADOS.....	34
DISCUSSÃO.....	89
REFERÊNCIAS.....	125
ANEXOS.....	144

RESUMO:

A tibolona é um esteróide sintético para uso no climatério pós-menopáusico com atividades estrogênica, progestogênica e androgênica, que tem a vantagem de geralmente não provocar sangramento uterino.

A eficácia da tibolona foi avaliada através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo de um ano de duração , e através de um ensaio clínico não controlado de dois anos de duração. Os parâmetros estudados foram sintomas climatéricos, maturação do epitélio vaginal, níveis de estradiol, gonadotrofinas e de TSH e T₄, glicose e perfil lipídico, atividade da antitrombina III, espessura endometrial à ultrasonografia, aspecto do endométrio à histeroscopia, histologia endometrial, marcadores ósseos e densidade mineral óssea. Avaliou-se também a ocorrência de sangramento uterino e outros efeitos adversos.

No estudo duplo-cego a tibolona se mostrou eficaz na melhora da maioria dos sintomas pesquisados e provocou elevação no percentual das células superficiais vaginais. Os níveis de estradiol sérico se elevaram nos dois estudos.

Os valores do HDL-c, do VLDL-c e dos triglicerídios sofreram redução significativa nos dois ensaios. O LDL-c elevou-se somente no estudo não comparado. A atividade da AIII aumentou significativamente no segundo ano de tratamento. A glicose em jejum, TSH, T₄ e LH permaneceram inalterados, enquanto os níveis de FSH diminuíram com a tibolona nos dois estudos.

A densidade óssea se elevou significativamente em ambos estudos com o uso da tibolona em áreas de osso trabecular e cortical, portanto demonstrando eficácia na

prevenção da perda óssea pós-menopáusicas. Os marcadores ósseos (fosfatase alcalina e fosfatase ácida tartarato-resistente) também se reduziram no ensaio duplo-cego durante o uso da tibolona.

Observou-se ausência de efeito estimulatório endometrial pela tibolona, como se pode concluir pelas espessuras endometriais inalteradas, pelos aspectos atróficos da maioria dos endométrios durante as histeroscopias e pelas histologias endometriais, que se dividiram entre atrofia, hipotrofia com secreção incipiente e somente um endométrio fracamente proliferado. Esse padrão de resposta endometrial à tibolona se evidencia clinicamente pelo reduzido percentual de pacientes que apresentou sangramento uterino durante o tratamento (8,7%). A tibolona parece ser uma opção segura e eficaz para o tratamento do climatério pós-menopáusicas, principalmente para aquelas pacientes que não desejam apresentar sangramento uterino. Apesar de eficaz, a tibolona talvez não seja a opção de TRH mais segura para aquelas pacientes com risco cardiovascular elevado.

ABSTRACT

Tibolone is a synthetic steroid with estrogen, progestogen and androgen properties that has been suggested for the treatment of postmenopausal women with the advantage of lacking uterine withdrawal bleeding.

The efficacy of tibolone was evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, lasting one year. Also a two year open trial with tibolone was carried on. We studied the effects of tibolone on climacteric symptoms, maturation of vaginal cells, hormonal profile, lipids, glucose, antithrombin III activity, endometrial thickness and histopathology, and bone mass.

In the double-blind study tibolone was found efficient to improve almost all climacteric symptoms along with the induction of superficial epithelial vaginal cells. Estradiol levels rose in both studies.

HDL-c, VLDL-c and triglycerides levels fell in both studies. LDL-c rose only in the open trial. Antithrombin III activity increased in the end of the open trial. Serum glucose, TSH, T₄ and LH remained unchanged but FSH levels fell in both trials.

Bone mass increased significantly at cortical and trabecular sites with tibolone in both studies. Alkaline and tartrate-resistant acid phosphatases decreased with tibolone in the double-blind trial.

Tibolone did not stimulate the endometrium. Ultrasound thickness did not change, the epithelium was found atrophic at hysteroscopy and the histopathology showed mainly atrophy or hypotrophy with incipient secretion and only one case of slightly proliferative

endometrium in both studies. This pattern of endometrial changes explains why only 8.7% of the patients had uterine bleeding.

Tibolone seems efficient and safe to treat the climacteric syndrome, particularly for women that do not wish to have uterine bleeding. Besides the observed advantages, tibolone may not be the best option for those postmenopausal women with high cardiovascular risk.

1- INTRODUÇÃO:

O termo menopausa é derivado das palavras gregas *men* (=mês) e *pausis* (=parada). O termo climatério, derivado do grego (topo da escada), foi definido pela Sociedade Internacional de Menopausa em 1976 (durante seu encontro inaugural na França) como o intervalo de transição que marca a passagem da vida reprodutiva para a não reprodutiva da mulher.

Existe referência à menopausa já na Bíblia, quando se refere à mudança de personalidade de Sara "...quando ela deixou de ser da maneira da mulher". Abraão sabia que uma idade mais avançada da mulher encerrava a possibilidade de ter filhos. Entre as referências à menopausa estão as de Shakespeare na descrição de Lady Macbeth e o que ele escreveu em "Antonio e Cleópatra" sobre a passagem de Cleópatra para a meia-idade: "A idade não consegue murchá-la, da mesma maneira que uma roupa velha não diminui sua infinita versatilidade. Colombat de L'Isere escreveu sobre o tema de uma maneira bem

mais negativa: “Resignada ao poder do tempo, a mulher agora deixa de existir para a espécie... suas feições são estampadas com a impressão do tempo, e seus órgãos genitais são lacrados com a esterilidade...tudo é calculado para causar tristeza pelo charme que é perdido e pelas diversões que terminam para sempre”. (Utian, 1987).

O climatério representa um enigma no ciclo de vida da mulher - é um evento fisiológico ou uma endocrinopatia? -. A questão não é recente, e já existia há mais de cem anos:

“O climatério, ou a tão chamada mudança de vida na mulher, representa, sem dúvida, um dos aspectos mais interessantes na prática profissional do médico e especialmente do ginecologista. Os fenômenos desse período são tão variados e mutáveis, que o médico, para bem estimá-los, necessita de uma grande experiência em observá-los e reconhecê-los. Seria desejável aos nossos pacientes do outro sexo que o máximo de esclarecimento cercasse esse assunto, que tem limites tão mal definidos entre o fisiológico e o patológico”.(Borner, 1887)

Há mais de 60 anos Marañon prefaciou no seu livro “ The Climacteric (The Critical Age)”:

“ Nos deparamos com um fato curioso ao considerarmos a menopausa. Os médicos recém- formados têm somente uma vaga idéia do que é tal estado, e qual significado tem na fisiologia e patologia humanas. Ao nos voltarmos para a literatura no intuito de se ampliar essas vagas idéias, muito tempo gastaremos à busca de algum estudo compreensivo e moderno sobre a transição do climatério... ... apesar do problema da menopausa se apresentar todos os dias e a toda hora durante a atividade profissional de todos os médicos.” (Marañon, 1929).

Até a década de 60 a literatura médica praticamente não continha dados científicos sobre o climatério. A partir desse período tem-se acumulado uma quantidade considerável de informações sobre o tema.

Conceitua-se climatério como um período de transição na vida da mulher quando se encerra a sua capacidade reprodutiva. A menopausa é um marco dentro desse período, que corresponde à data da ocorrência do último período menstrual, sendo identificada após transcorridos doze meses de amenorréia. Portanto, o climatério é dividido entre um período pré-menopáusicos e um pós-menopáusicos. O período que compreende um ano antes e um ano depois da menopausa é chamado de peri-menopausa (WHO, 1996).

A produção de esteróides e de peptídeos ovarianos diminui gradualmente no climatério pré-menopáusicos, um processo que se acelera próximo da menopausa, levando à síndrome climatérica. A síndrome climatérica é mais comumente caracterizada pelos sintomas vasomotores, perturbações do ciclo menstrual, mudanças psicológicas e atrofia urogenital. Mais importantes do que os sintomas imediatos do climatério são os efeitos da deficiência hormonal em diferentes sistemas do organismo feminino, sendo os mais estudados o sistema ósseo e o cardiovascular.

A idade de ocorrência da menopausa varia entre 45 e 55 anos para a maioria das mulheres em todo o mundo. Atualmente as mulheres passam uma significativa parte das suas vidas no período pós-menopáusicos. Calcula-se que o número mundial de mulheres com mais de 50 anos em 1990 era de 467 milhões. Este número deverá aumentar para 1 bilhão e 200 milhões de mulheres no ano de 2030 (WHO, 1996). No Brasil essa população

também vem aumentando, e com o aumento da expectativa média de vida no Rio Grande do Sul (nos aproximando da dos países desenvolvidos), as nossas mulheres pós-menopáusicas deverão passar cerca de um terço das suas vidas em período pós-menopáusicas. É relevante o interesse no impacto da deficiência hormonal deste período sobre todo o espectro da saúde da mulher, não somente sobre os sintomas que interferem na sua qualidade de vida (como fogachos, sintomas psicológicos e de atrofia urogenital), como também sobre a incidência de patologias de morbimortalidade desta fase, como a osteoporose e a doença coronariana.

Nos últimos anos a insuficiência ovariana e a síndrome da pós-menopausa dela decorrente tem sido cada vez mais reconhecidas como uma endocrinopatia (Utian, 1987; Stumpf, 1990). Na menopausa ocorre insuficiência documentada de um órgão endócrino, o ovário, e passa a existir uma deficiência quantificável de dois hormônios específicos: o 17- β estradiol e a progesterona. Essa deficiência endócrina produz uma série de consequências patológicas específicas, como osteoporose, instabilidade vasomotora, atrofia urogenital, elevação de riscos cardiovasculares. Já se demonstrou que a reposição desses hormônios deficitários é capaz de prevenir, retardar ou melhorar os problemas decorrentes da deficiência hormonal. A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) utilizada em mulheres na pós-menopausa se propõe a suplementar ou repor os hormônios deficitários.

HISTÓRICO DA TRH:

Gallen (131-201-AD) orientava a realização de flebotomia com o objetivo de liberar qualquer “veneno retido” durante a menopausa. No século XVI o tratamento com substâncias laxativas e a aplicação de sanguessugas eram comuns. No século XVIII as perturbações sentidas pelas mulheres climatéricas eram geralmente relacionadas à “fraqueza geral” e anemia, e por isso a terapia recomendada era exercícios leves e uma boa dieta (O’Dowd et al, 1994).

A TRH começou quando Brown-Sequard (1889) relatou os efeitos rejuvenescedores das injeções auto-administradas de extratos testiculares, e formulou a hipótese de que extratos ovarianos teriam um efeito benéfico em mulheres na pós-menopausa. Infelizmente, a administração oral de tecido ovariano ressecado não se mostrou eficaz para as mulheres nesta época. Em 1893, Regas experimentou a injeção de extratos ovarianos, enquanto Chrobak (1896) sugeriu o uso de enxertos de ovário. Fraenkel de Berlin descreveu uma terapia ovariana com uma substância obtida de ovários de vaca em 1896. Glass fez enxerto de tecido ovariano em mulheres ooforectomizadas em 1899. Os resultados foram encorajadores e levaram à técnica de implantes de fatias de ovários sob o músculo reto-abdominal (Greenblatt, 1986).

Duas décadas se passaram até que Allen & Doisy (1924) isolaram um hormônio de folículo ovariano de porco (mais tarde identificado como o estrogênio), e então iniciou-se um grande desenvolvimento na área. Em 1926 o primeiro preparado estrogênico comercial (baseado nos trabalhos de Zondek e Laqueur, 1925) se tornou disponível, e logo esses preparados começaram a ser utilizados também para tratar os sintomas climatéricos.

Em 1932, Geist e Spielman propuseram que as mulheres recebessem estrogênio para reverter a sintomatologia climatérica, introduzindo a idéia de prevenção de uma síndrome climatérica.

Na Alemanha, desde 1937 alguns autores tratavam os fogachos com o uso de estrogênios. Em 1940, no "American Journal of Obstetrics and Gynecology", Emil Novak escreveu: "Provavelmente não há outra perturbação ginecológica onde a indicação para terapia seja mais racional do que o tratamento dos sintomas típicos do climatério." Na década de 40 estabeleceu-se correlação entre deficiência estrogênica e osteoporose (Albright, 1941), e nos anos 50 sugeriu-se que o estrogênio inibisse a aterosclerose. Em 1966, Robert Wilson se referia à menopausa como "uma doença curável", no seu livro "Female Forever".

Em 1942 surgiram no mercado americano os estrogênios equinos conjugados (EC), que começaram a ser utilizados por tempo prolongado. Os benefícios do estrogênio foram logo reconhecidos e a sua reposição se tornou popular nas décadas de 60 e 70. Os anos 60 assistiram a um entusiasmo exagerado pelo tratamento estrogênico. O livro do ginecologista americano Robert Wilson utilizava superlativos e exageros que provocaram sensação sobre a opinião pública americana, prometendo a suas pacientes juventude eterna através da estrogenerioterapia.

Entretanto, ao se tornar evidente que a hormonioterapia unicamente com o uso do estrogênio (E), sem oposição progestogênica, se associava com hiperplasia e carcinoma endometriais (Smith et al, 1975; Ziel et al, 1975), as vendas de estrogênio caíram abruptamente.

No final da década de 70 a patogênese da hiperplasia endometrial foi elucidada, e a capacidade do progestogênio em antagonizá-la foi definida. Em 1981 comprovou-se que a adição de um progestogênio à terapia estrogênica reduzia a incidência de anormalidades endometriais (Whitehead et al, 1981).

O efeito protetor do progestogênio sobre o endométrio é hoje compreendido, e a terapia combinada estrogênio + progestogênio é a recomendada e usada com sucesso (Whitehead et al, 1981; Whitehead, 1986). A terapia estrogênica ciclicamente combinada com um progestogênio leva à ocorrência de sangramento regular, seguindo à interrupção do progestogênio. Nas doses atualmente recomendadas de estrogênio e progestogênio, utilizados no esquema tradicional (cíclico), a grande maioria das pacientes (cerca de 85 a 95% delas) apresenta algum tipo de sangramento de privação. Além disso, freqüentemente a associação de um progestogênio é relacionada com efeitos adversos, como mastalgia e depressão. A proposta de combinar diariamente os dois hormônios (sendo que o progestogênio em uma dose mínima efetiva) tem o objetivo de tentar evitar o sangramento uterino de privação (efeito alcançado em mais de 70 % dos casos após um período de sangramento irregular nos primeiros meses).

É surpreendente que das mais de 40 milhões de mulheres americanas na pós-menopausa (Hammond et al, 1982), calcula-se que menos de 20% delas utilizem qualquer forma de reposição hormonal (Cauley et al, 1990), ainda que um número bem superior

possa se beneficiar de tal terapia. Ainda mais surpreendente é a observação de que, entre as mulheres pós-menopáusicas que iniciam a TRH, menos de 50% delas continua a utilizá-la após o primeiro ano (Ryan et al, 1992). Há algumas evidências de que entre as pacientes que recebem prescrição hormonal, uma parte significativa delas talvez nem chegue a comprar o medicamento, pois elas continuam a ter dúvidas quanto à segurança e aos benefícios do tratamento (Ravnikar, 1987). Um estudo inglês revelou que 78% das mulheres que recebem TRH completam um ano de tratamento, mas somente 19% alcançam cinco anos de duração (Sethi et al, 1995). O medo de câncer talvez seja o motivo mais comum pelo qual as mulheres deixam de utilizar a TRH (Ravnikar, 1987 ; Ryan et al, 1992; Okon et al, 1996).

TIBOLONA

Uma das principais preocupações durante a TRH é o sangramento de privação. Em vários relatos (Ferguson et al, 1989; Hahn et al, 1984; Hahn, 1989; Wallace et al, 1990) o sangramento de privação é uma causa muito comum da interrupção de uma TRH já iniciada. As pacientes referem que o retorno do sangramento vaginal é um aspecto negativo da TRH na pós-menopausa (Okon et al, 1996). Este sangramento é incômodo para um grande número de mulheres na peri-menopausa, e se torna ainda pior após a menopausa (Samsioe, 1994).

Evitar o sangramento com segurança seria um grande passo na evolução da TRH. Uma das maneiras de se alcançar esse objetivo seria desenvolver um composto com propriedades estrogênicas e progestogênicas, deixando o endométrio sem estímulo.

A tibolona é um exemplo de compostos mais recentemente sintetizados para uso na TRH. Usada na dose de 2,5 mg diário continuamente, o sangramento geralmente não ocorre. Na busca de uma substância única que combinasse os efeitos favoráveis dos três clássicos hormônios sexuais, o esteróide Org OD 14 (tibolona) foi sintetizado. Sua fórmula é (7 α ,17 α)-17-hidroxi-7-metil-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-ona.

A tibolona é um derivado do noretinodrel, e estruturalmente relacionada com os derivados da 19-nortestosterona. (Figura 1). Estes compostos têm um grupo alquila no átomo do C17, que torna sua metabolização mais lenta e assegura atividade por via oral (Tax, 1991). Esses progestogênios bem conhecidos também têm uma fraca atividade estrogênica e androgênica em adição ao efeito principal (progestacional).

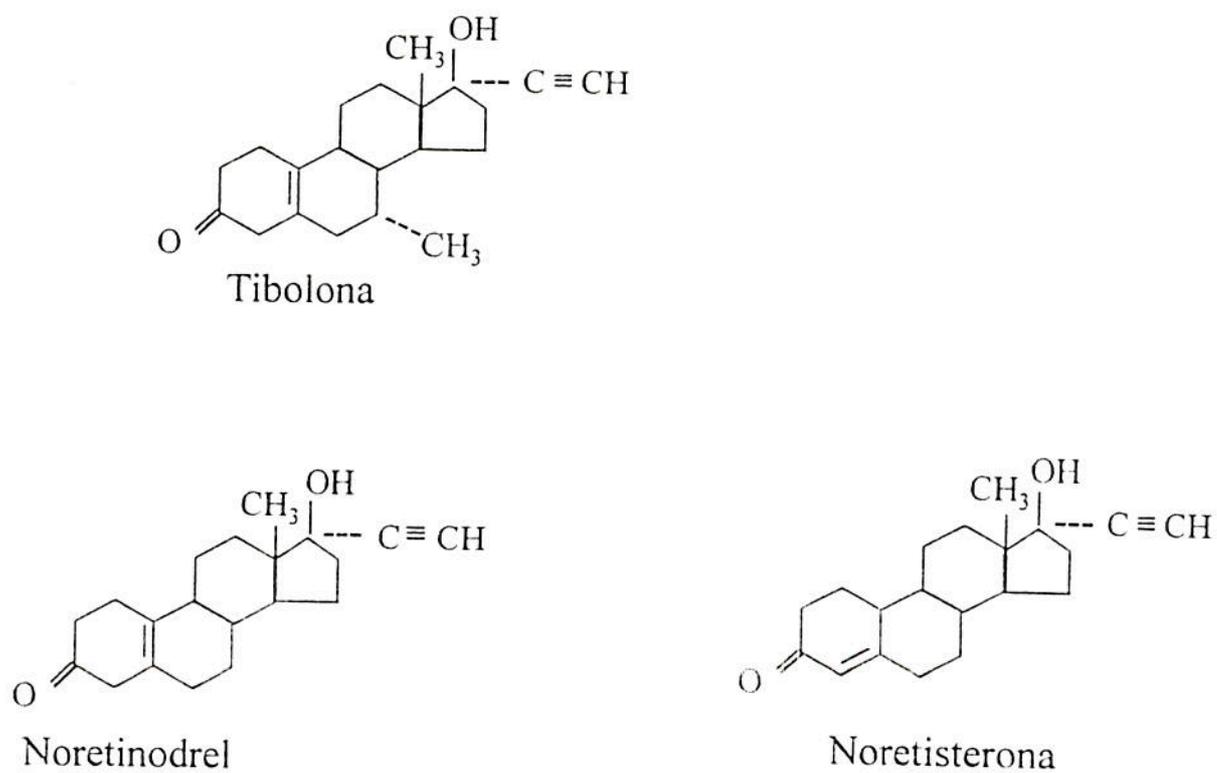


Figura 1 : Estrutura molecular da tibolona, noretisterona e noretinodrel.

Em experimentos em animais (de Visser et al, 1984; Van der Vies, 1987), a tibolona mostrou uma combinação de atividades fracamente estrogênica, androgênica e progestogênica, após administração oral.

A atividade estrogênica da tibolona foi demonstrada em ratos em dois testes clássicos : no teste de Allen-Doisy (efeito sobre o epitélio vaginal de ratas ooforectomizadas) e no teste do peso uterino. A atividade da tibolona foi de 1/10 e menor de 1/10, respectivamente, que a atividade do etinilestradiol (EE₂) após administração oral. Logo, a tibolona demonstrou ter uma fraca atividade estrogênica.

O efeito androgênico da tibolona foi demonstrado no teste de Hershberger (1953), o clássico teste para atividade androgênica. A tibolona provocou aumento de peso da próstata ventral, vesículas seminais e do músculo elevador do ânus em ratos imaturos. A análise histológica das vesículas seminais revelou que o efeito sobre esse órgão foi mais estrogênico do que androgênico. A potência androgênica da tibolona, baseada no peso da próstata ventral foi de 0,02 da potência da 17 α -metiltestosterona. Logo, o esteróide tem uma atividade androgênica muito fraca. A tibolona é capaz de reestabelecer a atividade sexual de ratos castrados, indicando que o composto exerce um efeito sobre centros superiores cerebrais, envolvidos em respostas comportamentais.

A atividade progestogênica da tibolona foi vista no teste de transformação endometrial em coelhas imaturas. Como o efeito progestogênico diminuiu com as doses mais altas, (muito provavelmente devido à atividade estrogênica ou androgênica do composto), foi impossível uma quantificação precisa da atividade progestogênica, mas parece ser menor do que 1/8 da exercida pela noretisterona, caracterizando a tibolona

como um esteróide com uma atividade progestogênica fraca. Vários outros efeitos foram observados nesse estudo, como a redução da hipersecreção das gonadotrofinas após a ooforectomia de ratas (com 1/100 da potência do EE2), inibição de ovulação de ratas (potência de 1/50 do EE2) e prevenção de perda óssea no fêmur de ratas ooforectomizadas. Jelinek et al (1984), demonstraram em um estudo com macacos (*Macaca arctoides*), que a tibolona suprimiu o aumento característico da temperatura da pele do escalpo após ooforectomia (equivalente aos fogachos). Baseado nesse perfil farmacológico a tibolona foi submetida a estudos clínicos de eficácia para o tratamento da síndrome climatérica.

Os resultados dos estudos farmacocinéticos realizados podem ser assim resumidos:

Absorção e excreção: A tibolona é rapidamente absorvida. Após a administração oral de tibolona marcada com carbono radioativo a voluntários (homens e mulheres), a radioatividade aparece no plasma em 30 minutos. Valores de pico são atingidos após aproximadamente 1,5 - 4 horas (Tax, 1991). A excreção de material radioativo mostrou o padrão conhecido de esteróides semelhantes, sendo as fezes a rota mais importante de excreção. As taxas de excreção urinária e fecal demonstraram excreção completa. A meia-vida de eliminação baseada na radioatividade total é de cerca de 45 horas, novamente semelhante à de outros esteróides.(Gerhards et al, 1971). Não foi constatada circulação entero-hepática da tibolona ou de seus metabólitos (Tax, 1991).

Metabolismo: Da mesma maneira que a maioria dos esteróides, a tibolona é metabolizada no fígado e no intestino. Compostos predominantemente polares e muito

polares foram encontrados no plasma, na urina e nas fezes dos voluntários após a administração oral de tibolona marcada com carbono radioativo, e após a incubação *in vitro* em homogenizado de fígado humano (Tax, 1991). Três compostos foram identificados, presentes em reduzidas concentrações: os metabólitos 3 α - e 3 β - hidroxí e o isômero 4-ene da tibolona (Figura 2). Esses achados correspondem às rotas de biotransformação dos esteróides com estruturas semelhantes, como o noretinodrel (Fotherby, 1974).

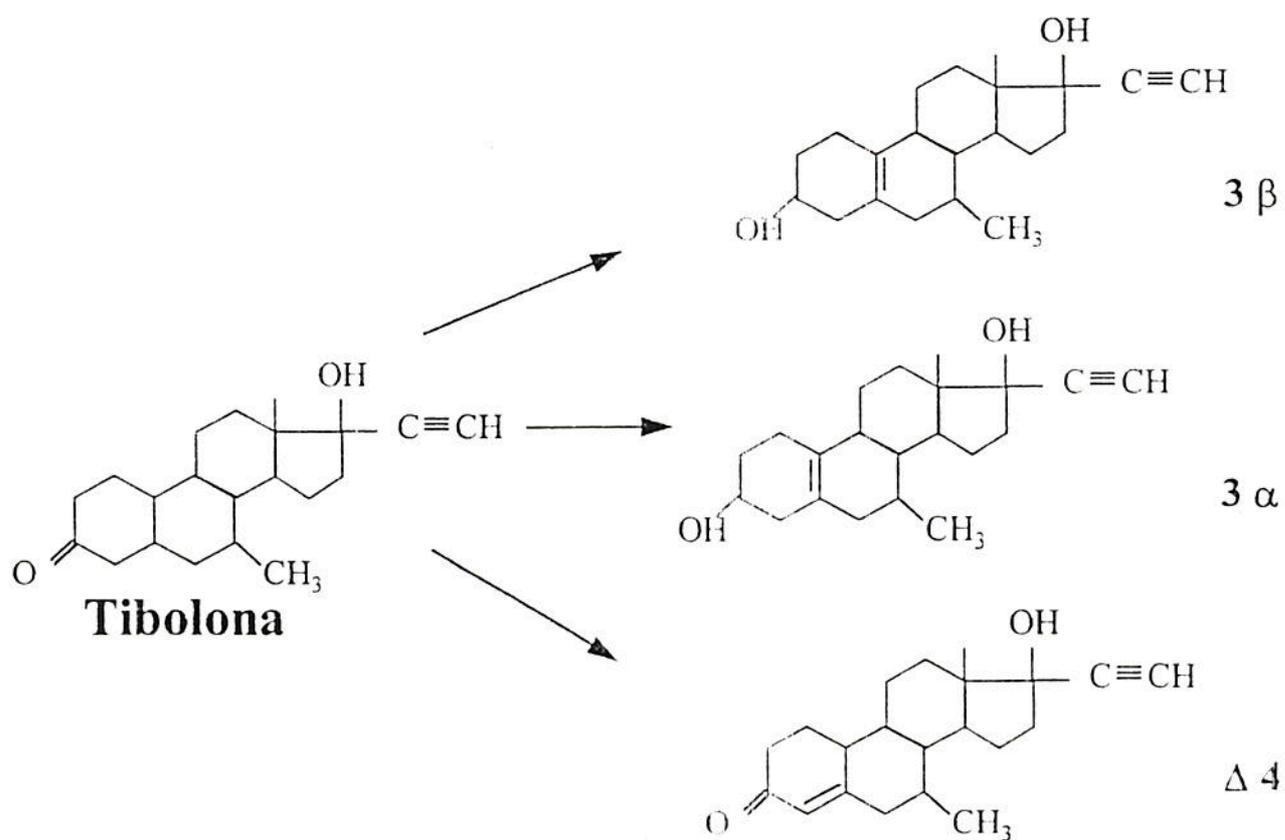


Figura 2 : Estruturas moleculares da tibolona e de seus três metabólitos: 3β-hidroxi, 3α-hidroxi e metabólito 4-ene.

Considerando a relação da atividade biológica de um esteróide e sua ligação aos receptores hormonais, as relativas afinidades de ligação da tibolona e de seus metabólitos (o isômero 4-ene, e os metabólitos 3β - e o 3α - hidroxil) foram estudadas e comparadas com compostos de referência. O miométrio humano foi usado para o receptor de E (RE) e de progesterona (RP), e a próstata de rato para o receptor androgênico (RA). Os resultados destas investigações estão sintetizados na tabela 1. O isômero 4-ene mostra uma alta afinidade para o RP, enquanto a tibolona e os outros metabólitos demonstram baixa afinidade. Os progestogênios inibem a síntese dos RE. Isto se confirmou numa avaliação *in vitro* dos efeitos estrogênicos, antagonistas de E e progestacionais da tibolona e seus metabólitos sobre o endométrio humano (Markiewicz et al, 1990). A alta afinidade de ligação do isômero 4-ene ao RP explicaria a ausência de efeito estimulatório da tibolona no endométrio humano *in vivo* (Tax, 1991).

Tabela 1 : Afinidade relativa de ligação da tibolona e seus metabólitos.

	RECEPTOR P	RECEPTOR E	RECEPTOR A
REFERÊNCIA	Org 2058 = 100%	estradiol = 100%	R 1881 =100%
Noretinodrel	6		
Progesterona	18		
Tibolona	3	1,3	6
Isômero 4-ene	48	0,5	35
Metabólito 3α-OH	< 0,5	3,9	3
Metabólito 3β-OH	< 1	3	4

Org 2058 = 16-etil-21-hidroxi-19-nor-pregn-4-en-ona.

R 1881 = metribolona

A tibolona tem sido considerada uma alternativa à estrogênio terapia, principalmente para aquelas mulheres pós-menopáusicas que não desejam ter sangramento uterino (Riggs, 1996). Como é uma molécula com características mistas, seus efeitos também parecem variar de acordo com os parâmetros estudados.

2- OBJETIVOS:

OBJETIVOS GERAIS:

1 - Verificar a eficácia da tibolona utilizada por um ano sobre sintomas climatéricos, citologia do epitélio vaginal, parâmetros hormonais, lipídicos e de metabolismo ósseo, glicemia, atividade da antitrombina III, aspecto, espessura e histologia endometrial e densidade óssea em uma amostra de mulheres pós-menopáusicas através de estudo randomizado duplo-cego controlado com placebo.

2 - Verificar os efeitos da tibolona sobre parâmetros hormonais e de lipídios, glicemia, atividade da antitrombina III, aspecto, espessura e histologia endometrial e densidade óssea em uma amostra de mulheres pós-menopáusicas durante dois anos de tratamento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1.A - Comparar a eficácia da tibolona à do placebo, usados durante um ano, sobre:

- o tratamento de sintomas climatéricos
- o epitélio vaginal

- as gonadotrofinas, TSH, T₄ e E₂
- a antitrombina III (AIII), glicemia de jejum, perfil lipídico e parâmetros de metabolismo ósseo
- o aspecto do endométrio à histeroscopia, sobre a medida da espessura endometrial à ultra-sonografia transvaginal e sobre a histologia endometrial
- a densidade óssea
- a ocorrência de efeitos adversos
- o índice de massa corporal e pressão arterial

2.A - Determinar o efeito da tibolona durante dois anos de uso em uma amostra de mulheres pós-menopáusicas sobre:

- os níveis de E₂ e gonadotrofinas
- a atividade da A III, o perfil lipídico, e a glicemia de jejum
- o aspecto endometrial à histeroscopia, a espessura do endométrio à ultra-sonografia transvaginal e sobre a histologia endometrial
- a densidade óssea
- a ocorrência de efeitos adversos
- o IMC e pressão arterial

3. PACIENTES E MÉTODOS:

3.1- PACIENTES

Após avaliação inicial foram selecionadas consecutivamente 44 pacientes climatéricas que consultaram no Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia e Obstetria do HCPA, no período de agosto de 1993 a março de 1995.

Todas as pacientes preencheram os seguintes critérios de inclusão: menopausa natural (último período menstrual há pelo menos um ano), cor branca, ausência de terapia hormonal nos últimos seis meses, ausência de patologia orgânica genital ou doenças hepática, renal ou metabólica, ou condições que contra-indicassem a reposição hormonal, ausência de consumo abusivo de álcool ou uso de medicamento que interferisse com o metabolismo ósseo ou lipídico ou com a sintomatologia climatérica e o preenchimento do consentimento por escrito (anexo 1 e 2).

ESTUDO 1:

No retorno ao ambulatório após a realização de todos os exames iniciais, as pacientes eram introduzidas no estudo de maneira consecutiva (aleatoriamente) obedecendo uma numeração de 1 a 40. Vinte pacientes entraram no grupo 1 (G1= placebo), e receberam comprimidos de placebo para serem ingeridos diariamente, e as

outras vinte entraram no grupo 2 (G2= tibolona), e usaram diariamente comprimidos de tibolona, 2,5 mg/d, durante doze meses de tratamento. Os comprimidos de placebo e tibolona foram fornecidos pelo Laboratório Organon. Ambos os comprimidos eram idênticos, e vinham acondicionados em um número de 35 em cada frasco. Os frascos de placebo e tibolona também eram idênticos e somente identificados pelo número de 1 a 40 também registrado no vidro. O código que identificava a que grupo pertencia o número de cada paciente foi mantido fechado até o término do estudo.

ESTUDO 2:

Durante a avaliação inicial, as pacientes que não foram incluídas no estudo 1 somente por apresentarem densidade mineral óssea (DMO) inferior a dois desvios-padrão da média do pico de massa óssea na densitometria óssea inicial, foram incluídas em um terceiro grupo (G3), junto com outras pacientes cujas inclusões serão descritas a seguir. Este grupo de pacientes recebeu comprimidos de tibolona (com nome comercial Livial®, fornecido pelo Laboratório Organon), na dose diária de 2,5 mg/d, durante vinte e quatro meses.

NÚMERO FINAL DA AMOSTRA E PERDAS:

O grupo 3 (G3), que constituiu o estudo 2, foi formado por um total de 17 pacientes, sendo quatro incluídas por apresentarem baixa DMO (como descrito anteriormente), duas originárias do estudo 1 (que foram excluídas nos primeiros três meses por terem apresentado sintomatologia climatérica que não cedia ao tratamento) e onze pacientes que foram incluídas no G3 após a conclusão do estudo 1. Estas eram provenientes do grupo 2 (e portanto haviam usado 12 meses de tibolona). Todas as 17 pacientes do G3 concluíram 24 meses de tratamento com tibolona.

No estudo 1, um total de 34 das 40 pacientes completaram um ano de tratamento, sendo 17 pacientes do G1 e 17 do G2. As razões das perdas de pacientes no G1 foram a sintomatologia climatérica intensa que não aliviava com o tratamento em duas pacientes (que foram então introduzidas no G3) e abandono do tratamento por “tonturas” (uma paciente). Os motivos de abandono das pacientes do G2 foram por mudança de cidade (uma paciente), e duas pacientes por irregularidade no comparecimento mensal às consultas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA.

3.2- FLUXOGRAMA

Na primeira consulta foi realizada a anamnese, exame físico geral e ginecológico.

Na anamnese, além das informações gerais, foram registradas as seguintes informações sobre as pacientes : idade, menarca, paridade, idade da ocorrência da menopausa, tempo de período pós-menopáusicos, e a avaliação da sintomatologia climatérica pelo índice de Kupperman (1953). Na aplicação do questionário relativo ao índice de Kupperman, era dado um escore pela paciente a cada sintoma, conforme a frequência ou intensidade do mesmo: fogachos (0 = ausente, 1 = 1-3 ao dia, 2 = 4-9 ao dia, 3 = >10 ao dia), parestesias, insônia, irritabilidade, tristeza, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaléia, palpitação e formigamento (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo); os escores desses sintomas citados até aqui eram somados

perfazendo um outro escore: total dos sintomas; de acordo com a presença do sintoma ressecamento vaginal (1=ausente, 2=presente), e dependendo da presença e intensidade de dispareunia, de libido e de satisfação sexual (1 = ausente, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = intenso). As pacientes então eram encaminhadas para uma avaliação nutricional, realizada por uma nutricionista do Serviço de Nutrição do HCPA, seguindo um questionário padronizado para estimativa de ingestão de cálcio.

Os exames laboratoriais solicitados foram os seguintes: hemograma, exame qualitativo de urina, provas de função hepática (bilirrubinas e transaminases), creatinina, colesterol total, LDL-colesterol (LDL-c), HDL-colesterol (HDL-c), VLDL-colesterol (VLDL-c), triglicerídios, glicemia de jejum, estradiol (E₂), LH, FSH, TSH, T₄, antitrombina III (A III), cálcio , fósforo, albumina, CO₂, fosfatase alcalina (FA) , fosfatase ácida tartarato-resistente (FATR), ultra-sonografia (u-s) transvaginal para medida da espessura endometrial, mamografia bilateral e densitometria óssea, e coletados o citopatológico de colo uterino e o cito-hormonal vaginal.

As amostras sanguíneas eram coletadas por punção venosa depois de 12 horas de jejum, entre 8 e 9 horas da manhã.

Após a realização dos exames iniciais todas as pacientes foram submetidas ao “teste da progesterona”, com acetato de medroxiprogesterona na dose diária de 10 mg , por via oral, durante 10 dias. Nenhuma paciente apresentou sangramento vaginal de privação após o teste. Este dado, juntamente com a espessura endometrial inicial medida na ultra-sonografia transvaginal, constituiu a avaliação endometrial pré-tratamento.

Durante o primeiro ano de tratamento as pacientes compareciam mensalmente ao ambulatório com o frasco contendo os comprimidos que restassem do mês anterior. Na

avaliação mensal era pesquisada a sintomatologia pelo índice de Kupperman, a ocorrência de sangramento vaginal ou outro efeito adverso. Ao final da consulta era fornecido um novo frasco e orientada a próxima visita em 30 dias. A medida da pressão arterial e do peso corporal foi feita pelo menos semestralmente. A pressão arterial era medida após 10 minutos de repouso, com a paciente em decúbito dorsal. Foi calculado o índice de massa corporal (IMC) através do índice de Quetelet ($IMC = \text{peso}/\text{alt}^2$) (Garrow et al, 1985).

Os exames complementares obedeceram as seguintes periodicidades:

- colesterol e lipoproteínas, triglicerídios, glicemia e A III: inicial, seis e doze meses
- perfil hormonal: inicial , seis e doze meses
- cálcio, fósforo, albumina, CO₂, FA e FATR: inicial, seis e doze meses
- cito-hormonal vaginal: inicial e doze meses
- ultra-sonografia transvaginal : inicial e doze meses
- densitometria óssea: inicial e doze meses

Ao término dos doze meses de tratamento as pacientes foram novamente submetidas aos exames clínico e ginecológico completos, e avaliadas também as funções hepática e renal, coletado o citopatológico de colo uterino, realizada histeroscopia com biópsia endometrial e solicitada mamografia bilateral.

O acompanhamento das pacientes do grupo 3 durante o primeiro ano de tratamento foi idêntico ao das pacientes do estudo duplo-cego.

Durante o segundo ano , este grupo foi acompanhado trimestralmente. As pacientes recebiam três caixas contendo comprimidos de tibolona (com nome comercial de Livial®) com duração para cerca de 90 dias , e eram orientadas a retornar em três meses

ou antes se houvesse alguma intercorrência. Nas reconsultas era pesquisada a ocorrência de reação adversa, sangramento vaginal, uso concomitante de outra medicação e adaptação ao tratamento. A pressão arterial, altura e o peso corporal foram medidos pelo menos semestralmente. Os exames complementares laboratoriais bioquímicos (glicemia, colesterol total e lipoproteínas, triglicerídios), a A III e as dosagens hormonais (E₂, LH e FSH) foram repetidos no 18.º e 24.º meses de tratamento. As pacientes foram submetidas à densitometria óssea, ultra-sonografia transvaginal e histeroscopia com biópsia endometrial no 24.º mês de tratamento, quando também foram realizados exames ginecológico e clínico completos, mamografia e citopatológico de colo uterino e avaliadas as funções hepática e renal.

3.3- DOSAGENS BIOQUÍMICAS E HORMONAIAS

As dosagens bioquímicas foram feitas no Laboratório de Bioquímica do HCPA. Utilizou-se o método enzimático colorimétrico com equipamento Centrifichem System 400 Roche para as determinações de glicose (valor de referência no soro de 65-110 mg/dl), colesterol total (valor de referência até 200 mg/dl), HDL-c (valor de referência no soro de mulheres entre 45-50 mg/dl) e triglicerídios (valor de referência até 170 mg/dl). O LDL-c (valor de referência até 130 mg/dl) e VLDL-c (valor de referência até 30 mg/dl) foram estimados através da equação de Friedewald (1972). A fosfatase alcalina foi medida por método cinético (DGKC a 37º) (*Merck*), com valores normais de 50-150 U/l.; o cálcio

sérico foi medido por método colorimétrico (cresoftaleína) (*Merck*), com valores normais de 9-10,8 mg/dl e a FATR foi medida pelo método descrito por Lau et al (1987), modificada por Sisson de Castro et al (1989) através da p-nitrofenilfosfato (*Merck*), com valores normais para mulheres pós-menopáusicas de 6 a 14 UI/l, com coeficiente de variação intra -ensaio de 3,7% e de 8,7% entre-ensaio.

A atividade da antitrombina III (A III) foi determinada no Laboratório de Hematologia do HCPA, avaliada pelo ensaio cromogênico de A III, marca comercial *Baxter Healthcare Corporation* (Florida). Em condições ótimas o ensaio é estritamente relacionado à A III, com valores normais entre 80 e 120%. As variações intra e inter-ensaio são de 2,8 e 5,8 %, respectivamente.

As determinações hormonais foram processadas no Laboratório de Radioimunoensaio do HCPA, utilizando-se *kits* comerciais, conforme especificações descritas na tabela 2. Os valores normais de TSH são de 0,4 - 4 μ UI/ml e de T₄ entre 4,5 e 12,5 μ g/dl. Os valores normais em mulheres pós-menopáusicas são para o estradiol < 30 pg/ml, para o LH >14 mUI/ml, e para o FSH > 40 mUI/ml .

Tabela 2: Especificações das dosagens hormonais utilizadas no trabalho.

EXAME	VARIAÇÃO INTRA-ENSAIO	VARIAÇÃO ENTRE-ENSAIO	MÉTODO	MARCA
LH	5,5%	6,8%	IRMA	<i>Serono</i>
FSH	5,4%	10,8%	IRMA	<i>Serono</i>
estradiol	7%	16%	RIE	DPC
TSH	13,8%	17,5%	RIE	DPC
T ₄	8,4%	9,2%	RIE	DPC

DPC= *Diagnostic Products Corporation*

RIE= Radioimunoensaio

IRMA= Ensaio imunoradiométrico

3.4- EXAMES DE IMAGENS E CITO-HISTOLÓGICOS

As medidas de densidade óssea foram realizadas com densitometria de raio x duo-energético, usando o sistema Lunar (*Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA*). Os locais de medidas foram entre a segunda e quarta vértebras lombares, e em três áreas do fêmur: o colo do fêmur, a região do triângulo de Ward e o trocânter. O erro de precisão do exame durante todo o estudo, para o padrão de referência, foi inferior a 1%. Os exames densitométricos foram realizados na Clínica de Ecografia e Radiologia Dr. Porto Alegre, sempre feitos pelo mesmo técnico, que desconhecia o tratamento da paciente.

A ultra-sonografia transvaginal , onde se media a espessura endometrial total, utilizou um equipamento da marca *Aloka*, modelo SSD-248, modo B, de tempo real, em escalas de cinzas e com calibradores eletrônicos. O transdutor utilizado foi o de 5 MHz de frequência, com imagem do tipo setorial. Após a identificação do endométrio seguiu-se a medida da sua espessura, em corte longitudinal, no maior diâmetro ântero-posterior, após congelamento da imagem, desde o seu limite com o miométrio de uma parede uterina ao limite miometrial da outra. As ultra-sonografias foram feitas no HCPA, por um mesmo operador que também desconhecia a que grupo de tratamento a paciente pertencia.

Para o exame histeroscópico se utilizou um microcolpohisteroscópio *Hamou* tipo II. Na maioria das vezes não foi utilizado nenhum tipo de anestésico e em algumas outras o procedimento foi feito sob sedação. Após a visualização da cavidade uterina era realizada a coleta de amostra endometrial (com cureta de *Novak*) para posterior exame histológico no Laboratório de Patologia do HCPA. As amostras de endométrio eram fixadas em formol e posteriormente coradas por hematoxilina-eosina. O material então era analisado por dois patologistas que não sabiam a qual tratamento as pacientes estavam sendo submetidas.

As amostras de células vaginais eram coletadas do terço médio da parede vaginal, e após feito o esfregaço, o material era fixado em álcool 95% e corado pelo método de *Papanicolaou*. A análise feita no Laboratório de Citologia do HCPA, classificava as células entre para-basais, intermediárias e superficiais, sendo o resultado expresso como um percentual.

3.5- DELINEAMENTO DO TRABALHO

O trabalho foi dividido em dois estudos. O estudo 1 é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, da tibolona durante um ano.

O estudo 2 é um ensaio clínico não comparado da tibolona por dois anos.

3.6- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão (DP). Em alguns casos são mostradas as amplitudes.

Inicialmente, foi feita a análise descritiva geral de todas as variáveis. Com o objetivo de determinar o tipo de distribuição de cada variável, procedeu-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis de distribuição normal foram analisadas pelo teste t de Student ou análise de variância para medidas repetidas. Quando encontrada significância na análise de variância se utilizou o teste de comparações múltiplas Student-Newman-Keuls 5%. As variáveis que não tinham distribuição normal foram analisadas pelos testes não paramétricos de Mann-Whitney e Wilcoxon e o teste de Friedman. No caso de se encontrar significância era aplicado o teste de comparações múltiplas de diferença mínima significativa (DMS 5%).

Em todos os testes fixou-se em 5% (alfa $< 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

O tamanho da amostra do estudo duplo-cego foi calculado para um erro alfa de 5% e erro β de 20% , esperando efeitos maiores do que um desvio-padrão na variação da massa óssea.

4. RESULTADOS

4.1- ESTUDO UM : ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO COM PLACEBO DO USO DA TIBOLONA POR UM ANO

4.1.1- PERFIL CLÍNICO, HORMONAL, BIOQUÍMICO E DENSITOMÉTRICO DAS PACIENTES DOS GRUPOS 1 E 2:

Os valores médios iniciais de características como idade, idade da menarca, paridade, idade da menopausa e tempo de período pós-menopáusico estão representados na tabela 3 e revelam a homogeneidade entre os dois grupos ao início do estudo.

As idades mínimas e máximas das pacientes eram, respectivamente, 49 e 64 anos no grupo 1 e 50 e 62 anos no grupo 2. A idade média da menarca era superior no G1, variando entre 11 e 15 anos, e no G2 entre 9 e 18 anos. As idades de ocorrência da menopausa das pacientes do grupo 1 variavam entre 42 e 53 anos, enquanto que no grupo 2 variavam entre 40 e 53 anos. Apesar da diferença na idade de ocorrência da menarca, como a menopausa também ocorreu um pouco mais tarde no G1, a duração do período do menacme dos dois grupos foi semelhante. As durações do período pós- menopáusico das pacientes do grupo 1 variavam de 1 a 13 anos e no grupo 2 de 1 até 19 anos.

Tabela 3: Características dos grupos 1 (placebo, n=17) e 2 (tibolona, n=17) ao início do estudo (valores expressos em média \pm DP).

	Grupo placebo	Grupo tibolona	
Idade (anos)	54,5 \pm 4,2	55,2 \pm 4,1	NS
Menarca (anos)	13,5 \pm 1,5	12,2 \pm 2	p<0,05
Paridade (anos)	2,2 \pm 1	2,5 \pm 1,5	NS
Menopausa(anos)	49,4 \pm 2,7	47,4 \pm 4,2	NS
Anos pós-menop.	5,1 \pm 3,9	7,7 \pm 5,5	NS

NS = sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos

Os grupos se mostraram homogêneos na estimativa média da ingestão diária de cálcio, com um valor de 623,1 \pm 344,5 mg/d no grupo placebo e 651,4 \pm 201,6 mg/d no grupo tibolona. As pacientes incluídas nos dois grupos apresentavam homogeneidade também em relação ao hábito de fumar. No grupo placebo 82% das pacientes não era fumante e 18% fumava entre 10 e 20 cigarros ao dia. No grupo tibolona o percentual de não fumantes era o mesmo (82%), sendo que 6% das pacientes fumava menos de 10

cigarros ao dia e 12% delas fumava cerca de 20 cigarros ao dia. Os grupos também apresentavam uma divisão homogênea em relação à prática de atividade física pelas pacientes. Não foi incluída nenhuma paciente atleta, sendo que somente cinco pacientes referiam a prática regular de atividade física (caminhadas), sendo duas pertencentes ao grupo placebo e três ao grupo tibolona. Apesar disso, todas as pacientes mantinham uma atividade constante relativa aos cuidados gerais domésticos.

Na tabela 4 estão apresentados os dados iniciais observados no exame físico das pacientes, revelando a homogeneidade dos grupos neste momento do estudo. Os dois grupos apresentavam os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica semelhantes. Os pesos corporais das pacientes do G1 variavam entre 54 Kg e 90,9 Kg e no G2 o peso mínimo era de 54 Kg e o máximo de 99 Kg. As alturas máximas e mínimas eram, respectivamente, de 1,73 m e 1,46 m no G1 e 1,68 m e 1,48 m no G2. Os valores do IMC das pacientes do G1 ao início do estudo variavam entre 20,6 Kg/m² e 33,3 Kg/m² e no G2 entre 19,8 e 35,9 Kg/m².

Tabela 4 : Valores médios \pm DP iniciais da PA, peso, altura e IMC das pacientes dos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

	Grupo placebo	Grupo tibolona	
PA_s (mm Hg)	123,5 \pm 15,9	121,5 \pm 13,2	NS
PA_d (mm Hg)	71,8 \pm 10,1	72,9 \pm 8,3	NS
Peso (Kg)	65,4 \pm 2,6	65,8 \pm 2,8	NS
Altura (cm)	158,8 \pm 7,2	158,1 \pm 5,8	NS
IMC (Kg/m ²)	25,9 \pm 3,7	26,4 \pm 4,1	NS

NS = sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos .

A tabela 5 mostra os níveis hormonais basais dos dois grupos. É possível observar a semelhança entre os dois grupos em relação aos níveis hormonais iniciais, não havendo diferença estatística entre os grupos em relação a nenhum desses parâmetros.

Tabela 5 : Valores médios \pm DP dos parâmetros hormonais basais dos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

	Grupo placebo	Grupo tibolona	
estradiol (pg/ml)	14,1 \pm 8,8	13 \pm 9,1	NS
LH (mUI/ml)	25 \pm 8,4	22,8 \pm 9,8	NS
FSH (mUI/ml)	84,7 \pm 27,8	77,1 \pm 29,2	NS
TSH (mUI/ml)	1,4 \pm 0,9	1,1 \pm 0,6	NS
T₄ (μg/dl)	8,1 \pm 2,4	8 \pm 1,6	NS

NS = sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos

Na tabela 6 estão demonstrados os valores médios iniciais bioquímicos dos grupos placebo e tibolona, revelando a semelhança existente entre os grupos ao início do estudo em praticamente todos os parâmetros, exceto no valor médio basal da fosfatase alcalina, que foi significativamente inferior no grupo placebo.

Tabela 6: Valores basais dos parâmetros bioquímicos (perfil lipídico, parâmetros do metabolismo ósseo e glicemia) dos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17). Valores expressos em média \pm DP.

	G1 (placebo)	G2 (tibolona)	
colesterol (mg/dl)	207,4 \pm 46,9	208,7 \pm 42,8	NS
LDL-c (mg/dl)	137,5 \pm 35,2	132,5 \pm 42,6	NS
HDL-c (mg/dl)	51,6 \pm 12,8	53,8 \pm 10,4	NS
VLDL-c (mg/dl)	24,1 \pm 13,2	22,5 \pm 6,5	NS
triglicerídios (mg/dl)	120,2 \pm 65,4	113 \pm 32	NS
glicemia em jejum (mg/dl)	89,8 \pm 10	93,7 \pm 15,9	NS
A III (%)	99,6 \pm 9,7	95,6 \pm 13,2	NS
calcio (mg/dl)	9,9 \pm 0,7	9,8 \pm 0,7	NS
fósforo (mg/dl)	3,8 \pm 0,5	3,5 \pm 0,5	NS
albumina (g/dl)	4,3 \pm 0,3	4,3 \pm 0,3	NS
CO2 (mg/dl)	26,4 \pm 2,4	26,6 \pm 3,2	NS
fosfatase alcalina (UI/l)	118,9 \pm 34,4	137 \pm 54	*
FATR (UI/l)	6,6 \pm 1,1	6,2 \pm 1,7	NS

NS = sem diferença estatisticamente significativa.

* = $p < 0,05$ em relação aos valores do G1

As densidades ósseas médias iniciais das pacientes do grupo 1 eram semelhantes às das pacientes do grupo 2, como apresentado na tabela 7.

Tabela 7 : Valores médios e DP iniciais da DMO dos grupos placebo (n=16) e tibolona (n=17).

	Grupo placebo	Grupo tibolona	
DMO L₂-L₄ (g/cm²)	1,042 ± 0,145	1,006 ± 0,118	NS
DMO colo (g/cm²)	0,899 ± 0,136	0,849 ± 0,088	NS
DMO Ward (g/cm²)	0,766 ± 0,115	0,722 ± 0,095	NS
DMO trocânter (g/cm²)	0,770 ± 0,141	0,732 ± 0,072	NS

DMO = densidade mineral óssea

NS = sem diferença estatisticamente significativa em relação aos valores do G1.

4.1.2- EFEITOS DO TRATAMENTO SOBRE AS VARIÁVEIS ESTUDADAS:

4.1.2.1- Sintomatologia:

Pela análise de Mann-Whitney, observou-se que os dois grupos, antes do início dos tratamentos, apresentavam os escores de todos os sintomas do índice de Kupperman semelhantes entre si, portanto os grupos eram homogêneos em relação à sintomatologia do climatério.

Foi observada uma melhora em todos os sintomas com o uso da tibolona, apesar dessa melhora não atingir níveis estatisticamente significativos em alguns dos parâmetros ao longo do estudo. Tal efeito ocorreu nos sintomas de parestesia, irritabilidade, cefaléia, formigamento e ressecamento vaginal. Os escores médios \pm DP desses sintomas ao início do estudo e aos 3, 6 e 12 meses de tratamento, respectivamente para o grupo placebo e o grupo tibolona estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8 : Escores médios \pm DP dos sintomas que não apresentaram modificação estatisticamente significativa durante os tratamentos (G1 = placebo, n=17 e G2 = tibolona, n=17).

		Inicial	3 meses	6 meses	12 meses
Irritabilidade	G1	1,6 (\pm 1,2)	0,8 (\pm 1,1)	0,6 (\pm 0,8)	1,0 (\pm 1,3)
	G2	1,4 (\pm 1,2)	0,9 (\pm 1,1)	1,0 (\pm 1,1)	0,6 (\pm 1)
Cefaléia	G1	0,8 (\pm 1,2)	0,7 (\pm 0,9)	0,4 (\pm 0,5)	0,6 (\pm 0,7)
	G2	0,8 (\pm 1,1)	0,6 (1,1)	0,4 (\pm 0,9)	0,3 (\pm 0,6)
Parestesia	G1	0,5 (\pm 0,8)	0,6 (\pm 1,1)	0,2 (\pm 0,5)	0,6 (\pm 0,9)
	G2	0,9 (\pm 1,2)	0,8 (\pm 1,1)	0,2 (\pm 0,4)	0,3 (\pm 0,7)
Formigamento	G1	0,6 (\pm 1)	0,6 (\pm 1)	0,3 (\pm 0,5)	0,4 (\pm 0,7)
	G2	0,8 (\pm 1,2)	0,5 (\pm 1)	0,3 (\pm 0,5)	0,3 (\pm 0,8)
Ressecamento vaginal	G1	1,5 (\pm 0,5)	1,1 (\pm 0,4)	1,1 (\pm 0,4)	1,1 (\pm 0,4)
	G2	1,6 (\pm 0,5)	1,4 (\pm 0,5)	1,4 (\pm 0,5)	1,3 (\pm 0,4)

Foi observada uma melhora sintomática com a tibolona superior à melhora com o placebo próximo à significância estatística nos seguintes sintomas: tristeza ($p= 0,05$) (Figura 3.A), e fraqueza ($p= 0,06$) (Figura 3.B).

Na comparação entre os grupos, a melhora foi significativamente superior no grupo da tibolona em relação ao placebo nos sintomas de vertigem (Figura 3.C), palpitação (Figura 3.D), na soma total dos sintomas (Figura 4.D), dispareunia (Figura 5.A), libido (Figura 5.B) e satisfação sexual (Figura 5.C).

Através da comparação entre os tempos dentro de cada grupo de tratamento, foi observado que não houve mudança significativa ao longo dos 12 meses do uso do placebo nos escores de nenhum sintoma. No grupo da tibolona verificou-se uma melhora significativa nos escores dos sintomas fogachos (Figura 4.A), insônia (Figura 4.B), artralgia (Figura 4.C) e no total dos sintomas (Figura 4.D), quando comparados com os índices pré -tratamento.

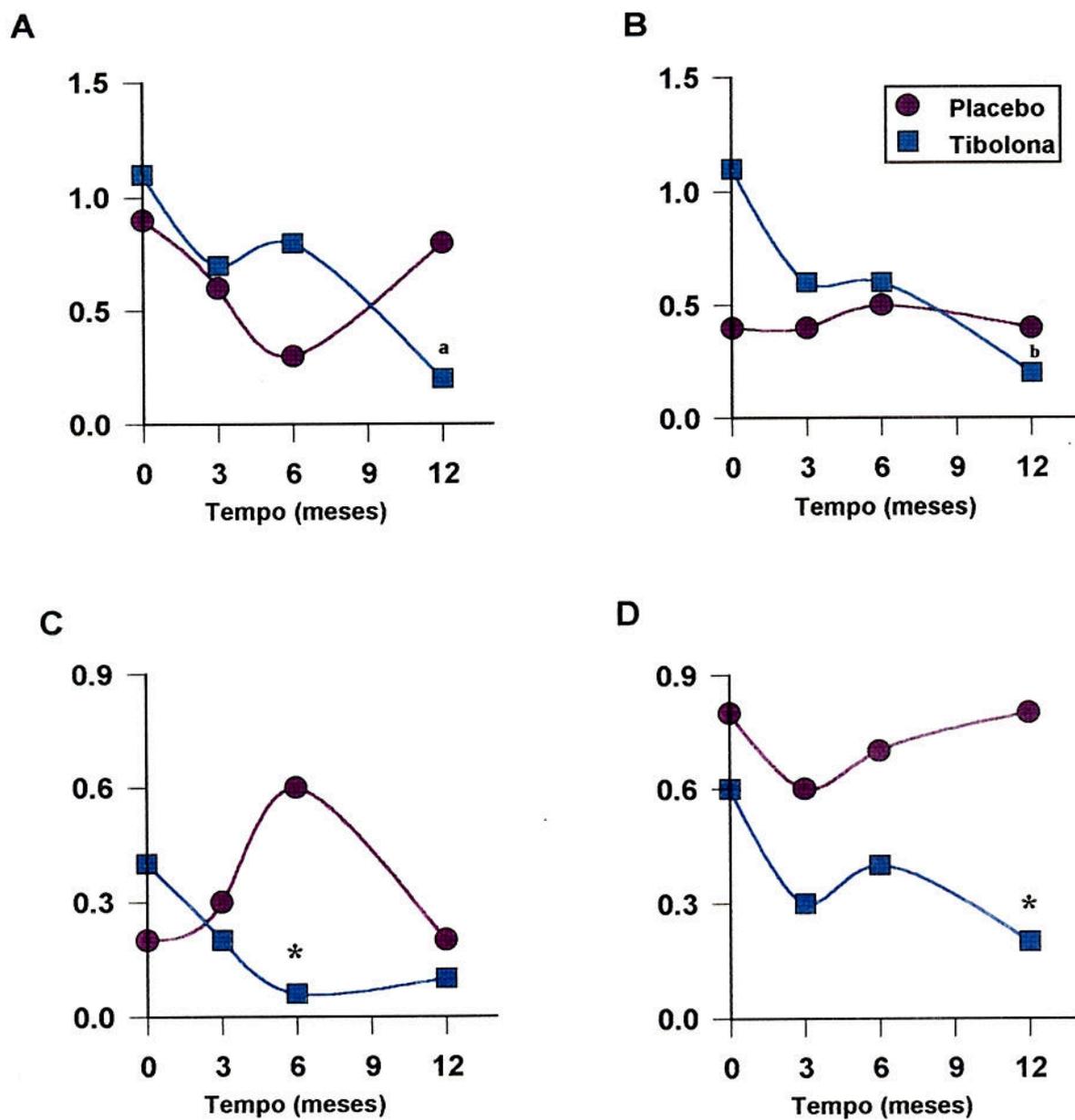


Figura 3 : Escores médios dos sintomas tristeza (3.A), fraqueza (3.B), vertigem (3.C) e palpitação (3.D) nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

a = $p=0,05$ em relação ao escore do grupo placebo

b = $p= 0,06$ em relação ao tempo 0

* = $p < 0,05$ em relação ao escore do grupo placebo.

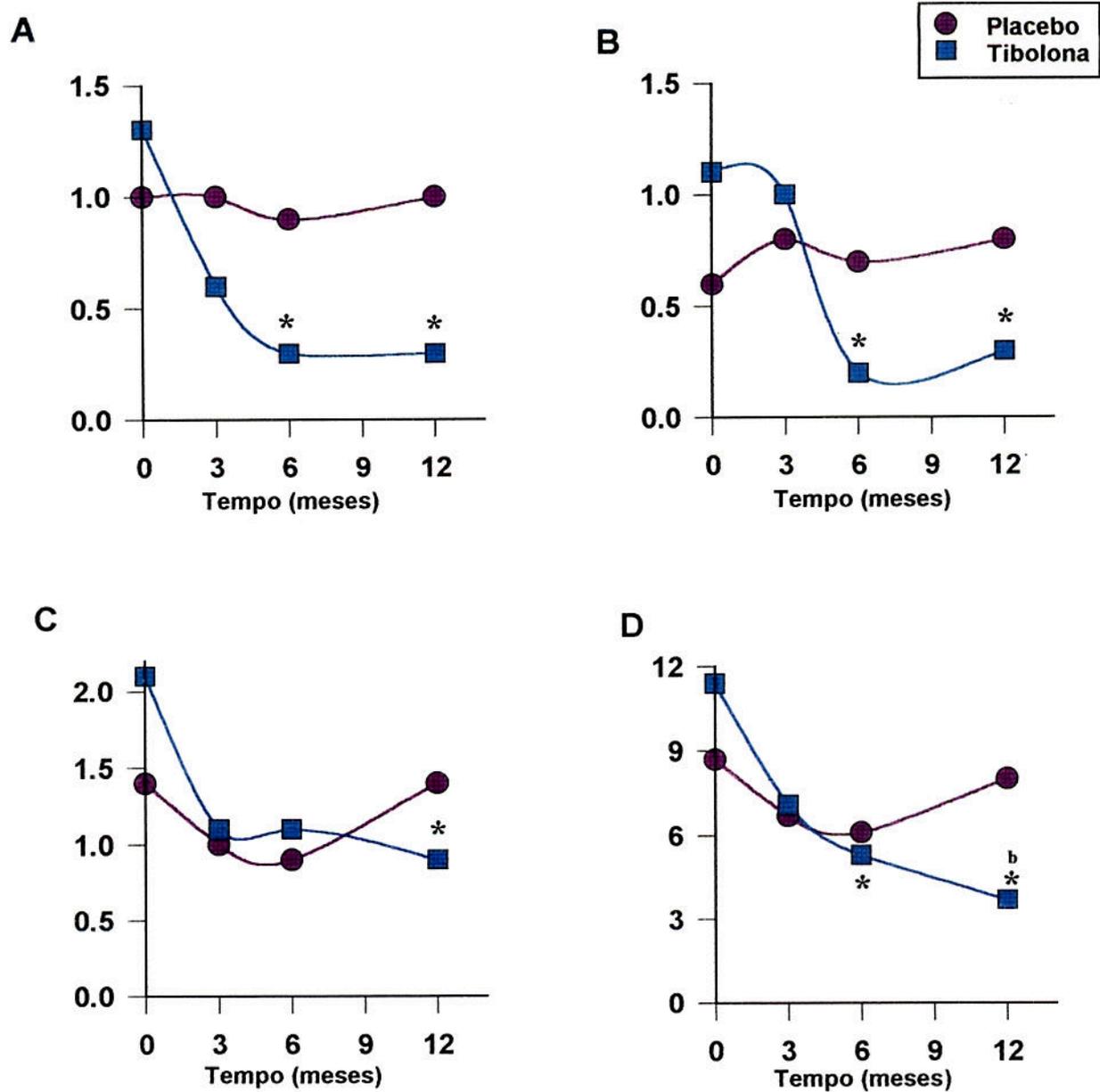


Figura 4 : Escores médios dos sintomas fogachos (4.A), insônia (4.B), artralgia (4.C) e da soma total dos sintomas (4.D) nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

* = $p < 0,05$ em relação ao tempo 0

b = $p < 0,05$ em relação ao escore do grupo placebo.

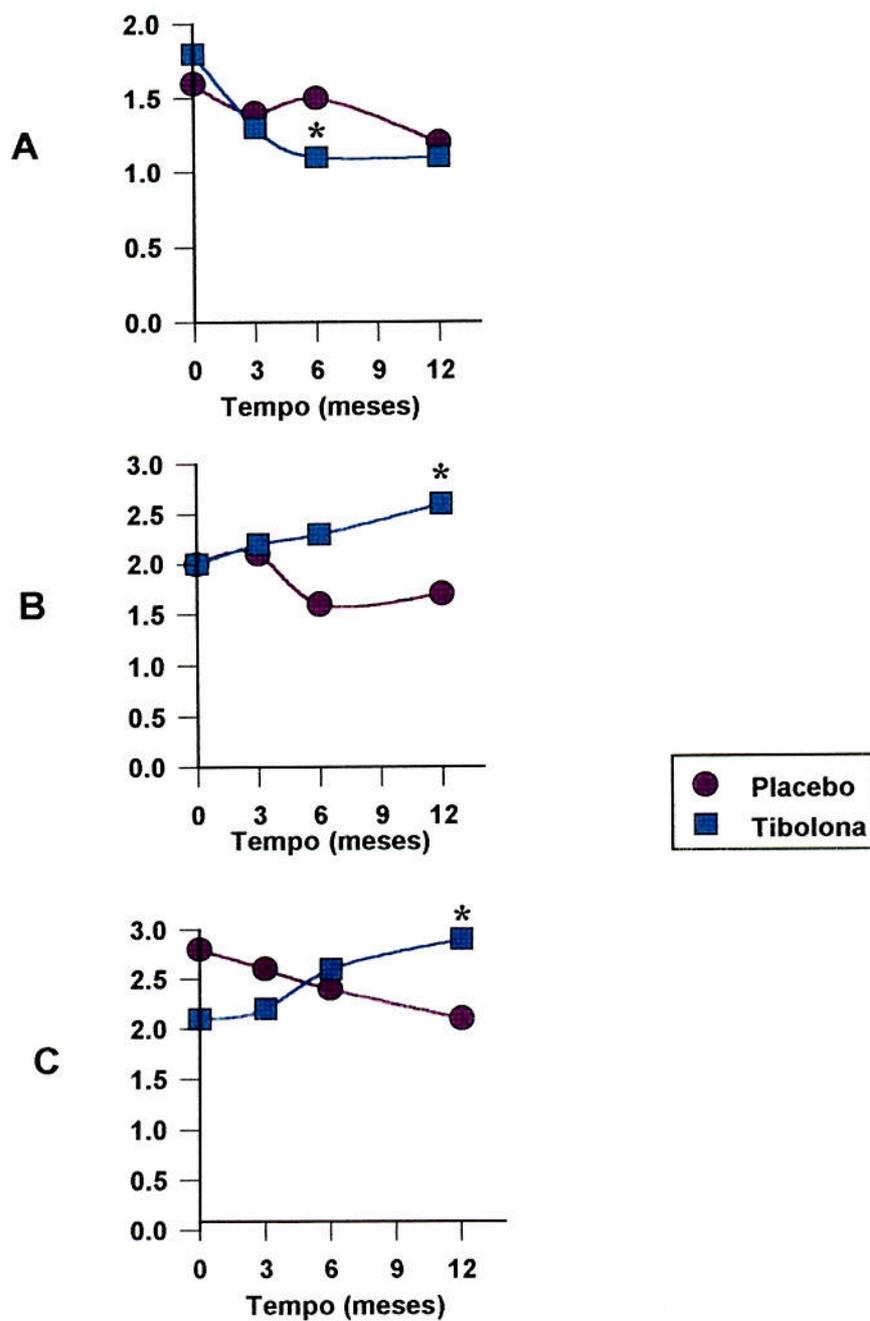


Figura 5 : Escores médios de dispareunia (5.A), libido (5.B) e satisfação sexual (5.C) nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

* = $p < 0,05$ em relação ao escore do grupo placebo.

4.1.2.2- Índice de Massa Corporal e Níveis de Pressão Arterial:

Os valores médios iniciais do IMC de ambos os grupos eram superiores a 25 Kg/m², o que caracterizou as pacientes como com excesso de peso. Não se observou variação significativa no peso ou no IMC dos dois grupos após doze meses de tratamento. No G1 o peso corporal passou de 65,6 ± 10,6 Kg para 65,7 ± 11,7 Kg e o IMC passou de 25,9 ± 3,7 Kg/m² para 26 ± 4 Kg/m² e no grupo tibolona o peso passou de 65,8 ± 11,6 para 66,8 ± 10,9 Kg e o IMC passou de 26,4 ± 4,1 Kg/m² para 26,8 ± 4 Kg/m² ao final do estudo.

Os níveis médios da pressão arterial sistólica e diastólica ao início do estudo eram de 123,5 ± 15,9 / 71,8 ± 10 mmHg no G1 e 121,5 ± 13 / 72,9 ± 8 mmHg no G2, mantendo-se os valores sem alteração significativa após um ano, com valores de 122,4 ± 16 / 73,5 ± 9,8 mmHg no grupo 1 e de 124,9 ± 9 / 75,6 ± 8 mmHg no grupo da tibolona.

4.1.2.3- Parâmetros Hormonais:

Os níveis séricos basais de estradiol eram baixos, característicos de pacientes pós-menopáusicas. Observou-se uma elevação estatisticamente significativa do E₂ em 12 meses de tratamento com a tibolona no G2, passando de um valor inicial de $13 \pm 9,1$ pg/ml para $18,9 \pm 9,9$ pg/ml, enquanto o grupo placebo permaneceu com valores inalterados ($14,1 \pm 8,8$ pg/ml inicial e $16,1 \pm 9$ pg/ml aos 12 meses).(Figura 6)

**Estradiol
(pg/ml)**

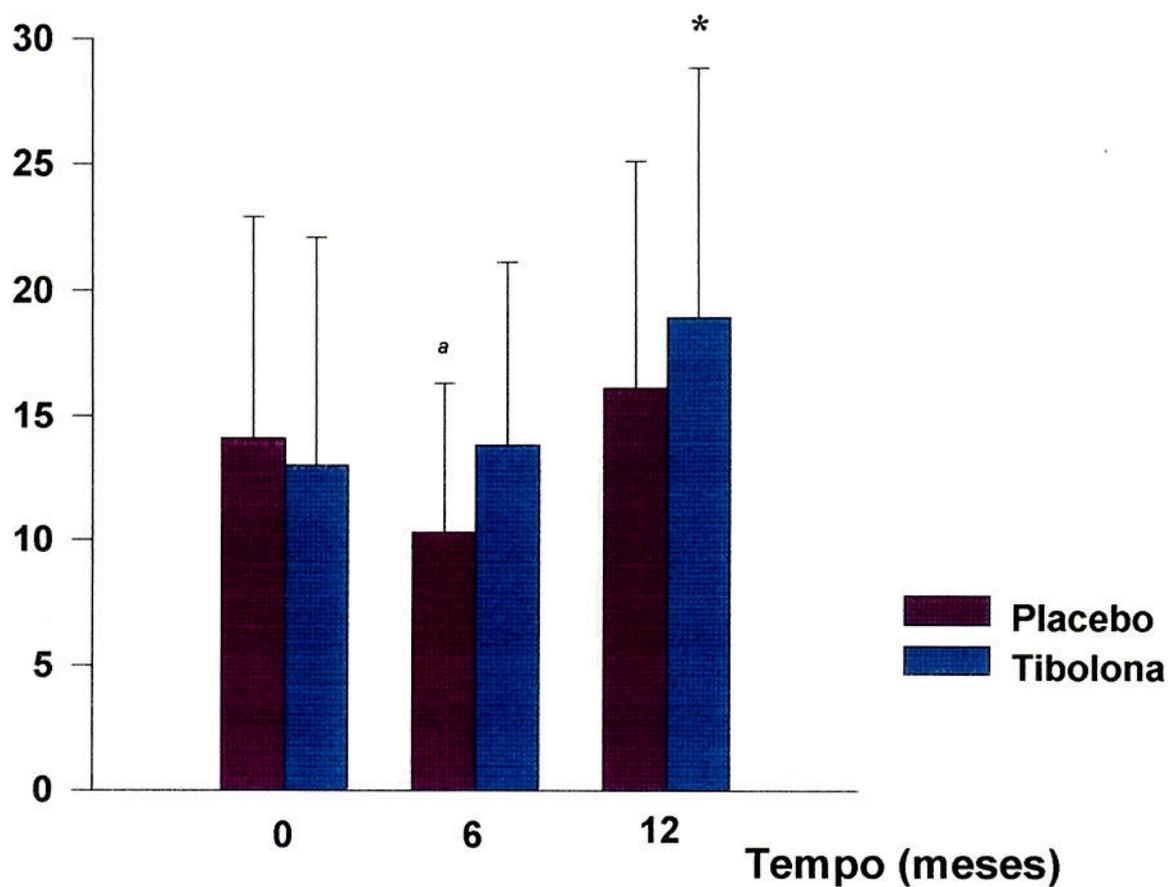


Figura 6 : Valores médios \pm DP do estradiol nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

* = $p < 0,05$ em relação ao tempo 0

a= $p < 0,05$ em relação aos tempos 0 e 12 meses

Os valores médios iniciais do FSH e LH eram elevados, característicos do período pós-menopáusicos (Tabela 9). O FSH apresentou redução estatisticamente significativa desde o 6º mês de tratamento com a tibolona, permanecendo diminuído ao final de um ano. O grupo placebo manteve valores de FSH inalterados durante os três tempos estudados. Os níveis de LH não apresentaram modificação ao longo do estudo nos dois grupos.

Tabela 9 : Valores médios do FSH e do LH dos grupos placebo (G1, n=17) e tibolona (G2, n=17) nos três tempos estudados.

		Inicial	6 meses		12 meses	
FSH (mUI/ml)	G1	84,7 ± 27,8	77,6 ± 17,6	NS	75,8 ± 23,7	NS
	G2	77,1 ± 29,2	44,6 ± 22,2	*	45,8 ± 16,7	*
LH (mUI/ml)	G1	25 ± 8,4	28,1 ± 11,6	NS	26,3 ± 10,8	NS
	G2	22,8 ± 9,8	21,1 ± 10,4	NS	26,2 ± 11	NS

NS = sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor inicial

* =p< 0,001 em relação aos valores do G1 e ao valor inicial de G2

Não foram observadas variações significativas em nenhum dos grupos durante os tratamentos em relação ao TSH e T₄ (Tabela 10).

Tabela 10 : Níveis médios \pm DP do TSH e do T₄ nos tempos inicial, 6 e 12 meses nos grupos placebo (G1 , n=17) e tibolona (G2, n = 17)

		Inicial	6 meses	12 meses	
TSH (mUI/ml)	G1	1,4 \pm 0,9	1,6 \pm 1,2	1,5 \pm 1,1	NS
	G2	1,1 \pm 0,6	1,1 \pm 0,6	1,1 \pm 0,6	NS
T₄ (μ g/dl)	G1	8,1 \pm 2,4	8,1 \pm 1,5	8,1 \pm 1,5	NS
	G2	8 \pm 1,6	8 \pm 1,2	8,6 \pm 1,5	NS

NS = sem diferença estatisticamente significativa

4.1.2.4- Perfil Lipídico e Glicemia:

Os valores médios iniciais da glicemia em jejum foram normais e permaneceram estáveis ao longo do estudo nos dois grupos. (Figura 7)

Os dois grupos apresentaram os níveis de colesterol total e de LDL-c basais levemente elevados. As taxas do colesterol total (Figura 8) e do LDL-c (Figura 9) permaneceram inalteradas ao longo dos 12 meses de tratamento, tanto no grupo placebo como no da tibolona.

Os valores médios iniciais do HDL-c eram normais em ambos os grupos. Os valores de HDL no grupo placebo não apresentaram variação em 6 ou 12 meses de tratamento. Foi observada, no grupo 2, uma redução significativa do HDL-c aos 6 meses

tratamento (passando de $53,8 \pm 10,4$ mg/dl para $40 \pm 7,7$ mg/dl) e permanecendo com valor reduzido ao final de um ano de tratamento ($38,8 \pm 8,1$ mg/dl). (Figura 10)

Os níveis séricos médios de VLDL-c e triglicerídios foram normais no início e durante o tratamento em ambos grupos. No G1 os níveis de VLDL-c (Figura 11) e triglicerídios (Figura 12) permaneceram estáveis durante todo o estudo. No grupo da tibolona foi observada uma redução significativa de VLDL-c e de triglicerídios aos 6 meses (passando o VLDL-c de $22,5 \pm 6,5$ para $17,5 \pm 6,4$ mg/dl e os triglicerídios de 113 ± 32 para $84,7 \pm 32,4$ mg/dl), tendo os valores permanecidos baixos aos 12 meses (VLDL-c de $16,2 \pm 5,2$ mg/dl e triglicerídios de $80,5 \pm 26,2$ mg/dl).

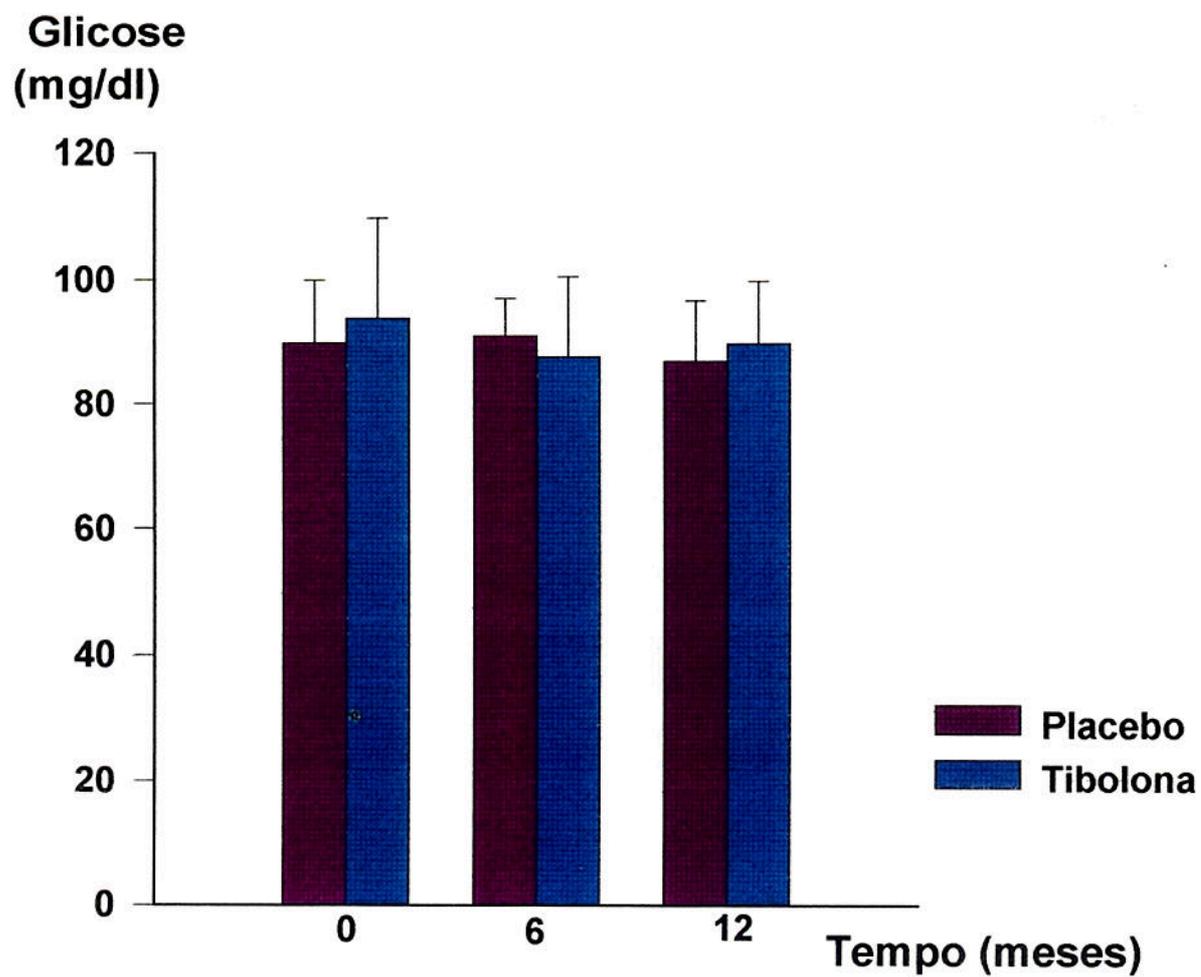


Figura 7 : Valores médios \pm DP da glicose em jejum nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

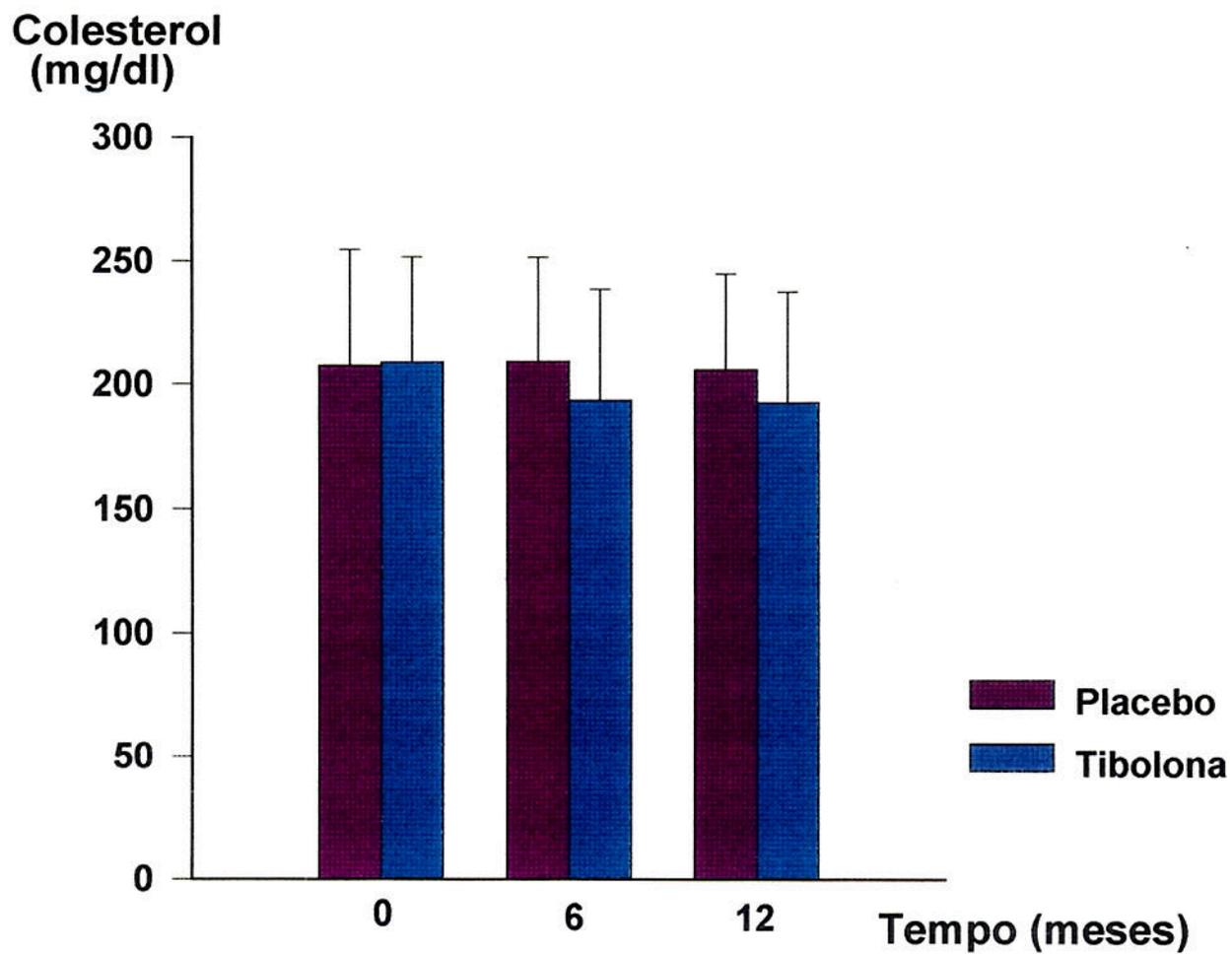


Figura 8 : Valores médios \pm DP do colesterol total nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

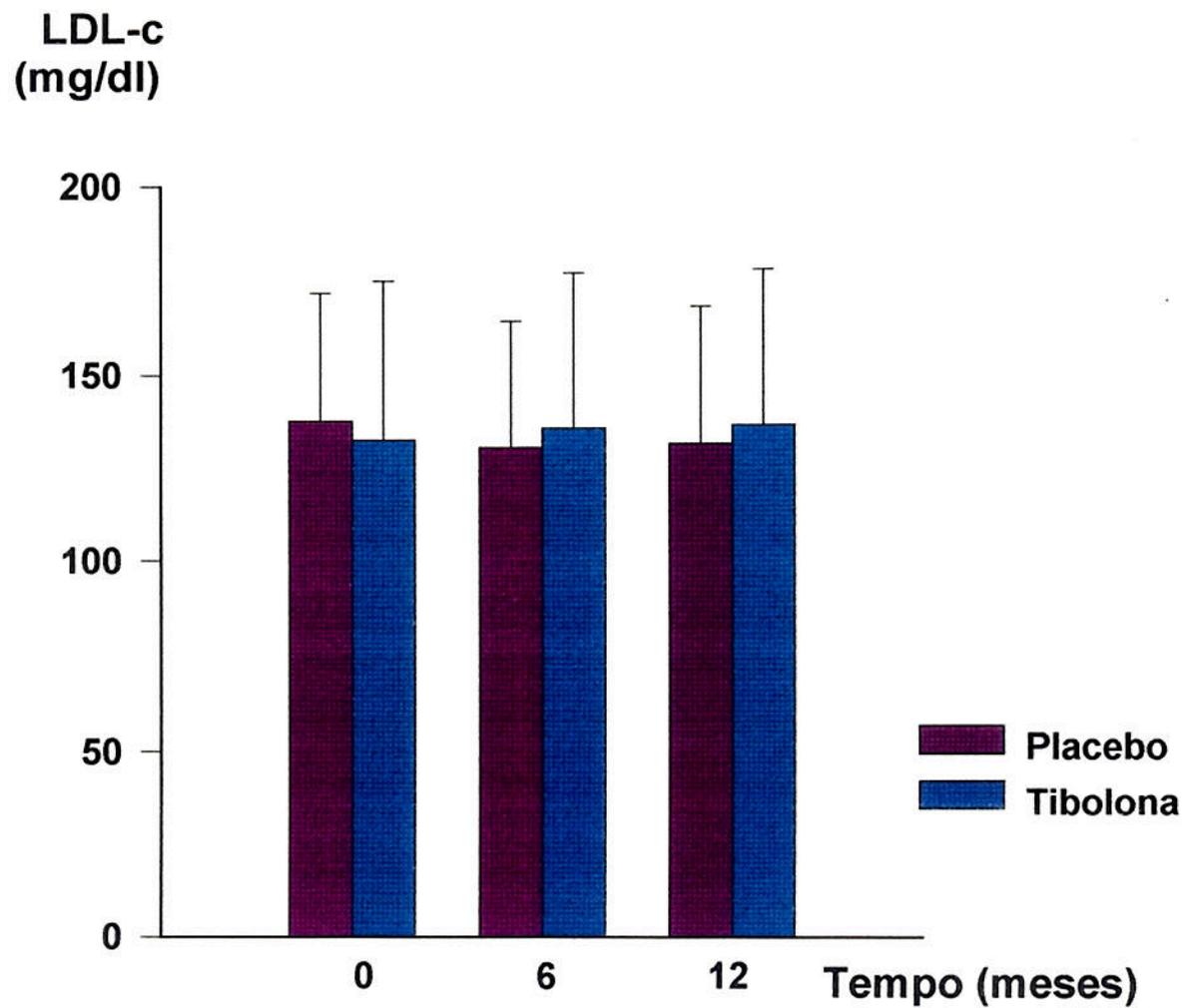


Figura 9 : Valores médios \pm DP do LDL-colesterol nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

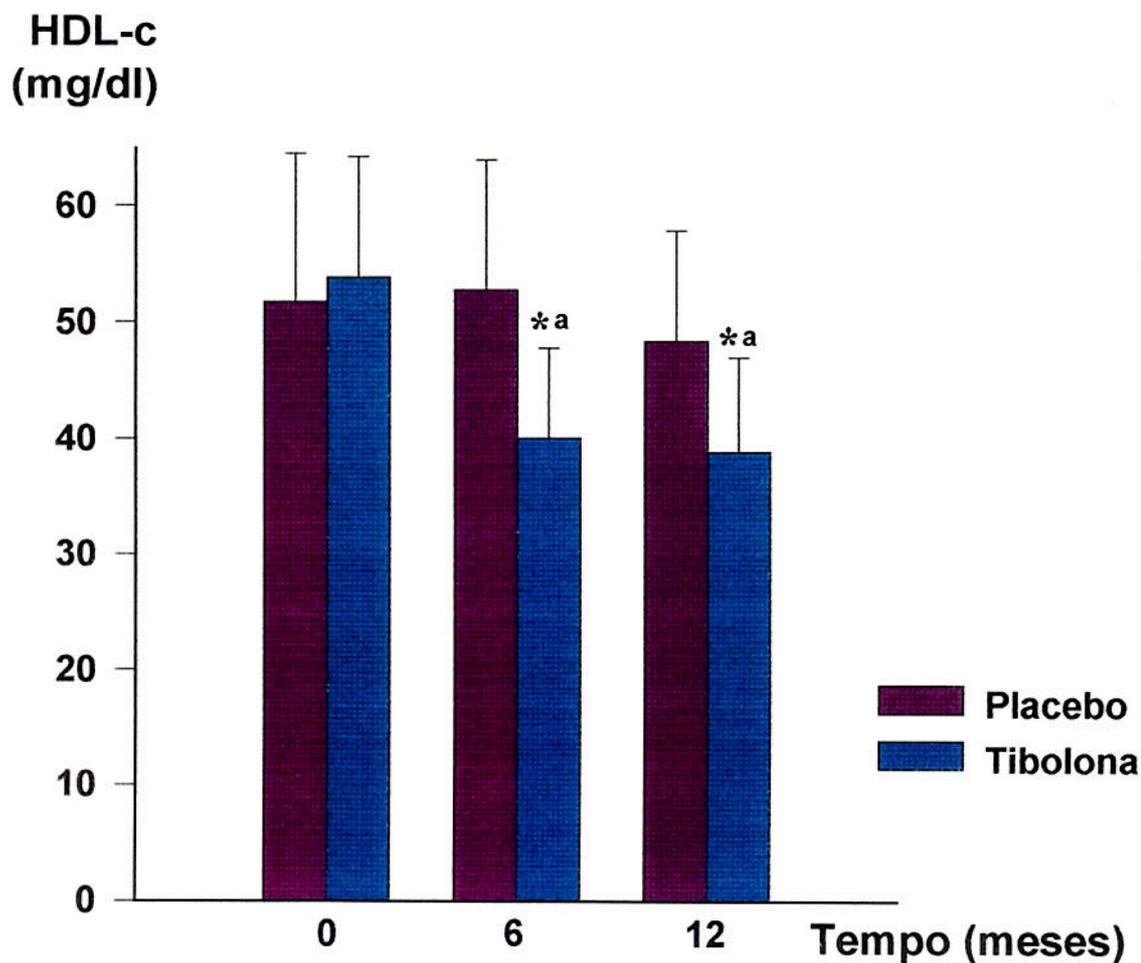


Figura 10 : Valores médios \pm DP do HDL-colesterol nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

* = $p < 0,0001$ em relação ao tempo 0

a = $p < 0,05$ em relação ao grupo placebo.

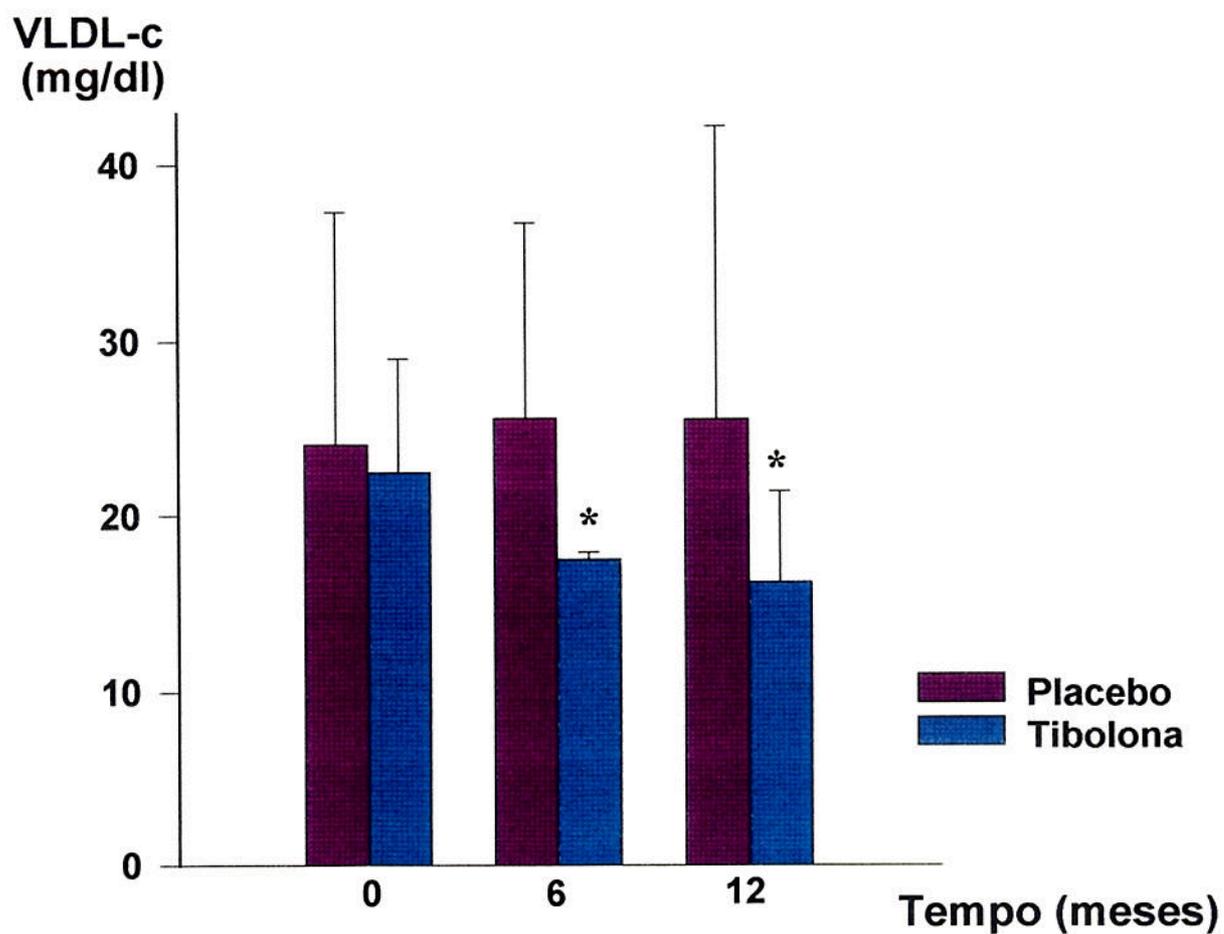


Figura 11 : Valores médios \pm DP do VLDL-colesterol nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

* = $p < 0,05$ em relação ao tempo 0 e aos valores do grupo placebo.

Triglicerídios (mg/dl)

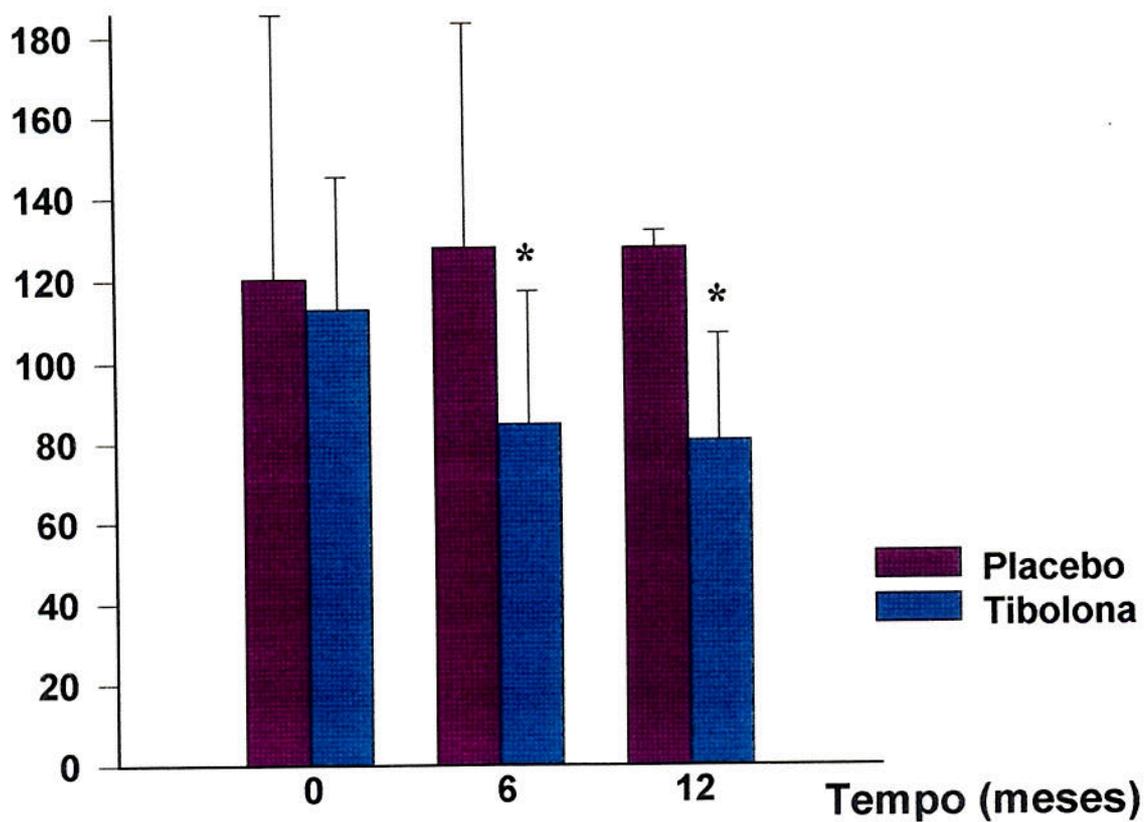


Figura 12 : Valores médios \pm DP dos triglicerídios nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

* =p< 0,05 em relação ao tempo 0 e aos valores do grupo placebo.

4.1.2.5- Antitrombina III:

Ambos os grupos apresentaram valores médios da atividade da A III normais nos 3 tempos estudados. Não se detectou mudança significativa nos seus valores, apesar de ter-se elevado ligeiramente no grupo tibolona. (Figura 13).

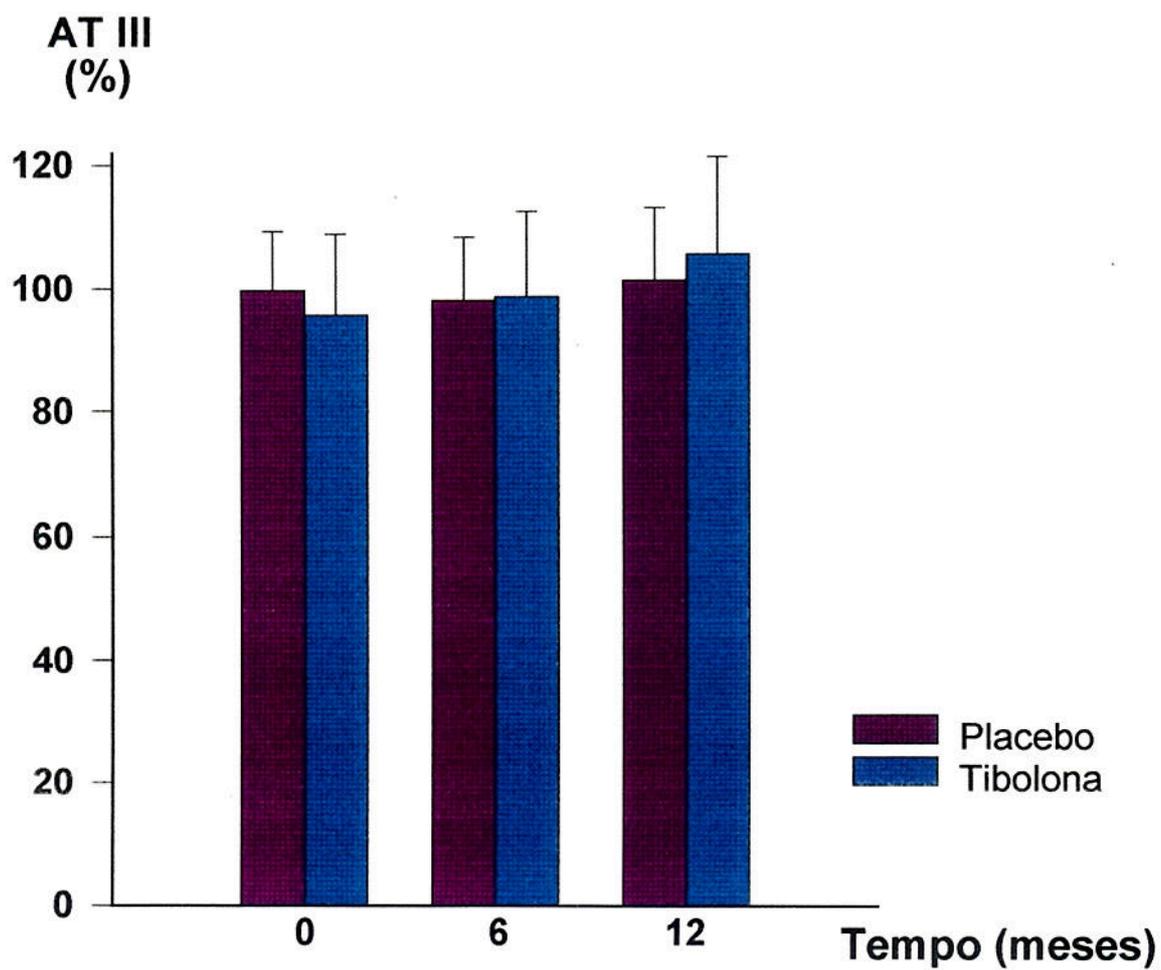


Figura 13 : Valores médios \pm DP da atividade da anti-trombina III nos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17).

4.1.2.6- Cito-hormonal Vaginal:

A análise das células coletadas de epitélio vaginal revelou uma variação significativa no percentual de células superficiais no grupo tibolona, passando de 6% para 14% aos 12 meses de tratamento. No grupo placebo essa camada de células tinha uma representação inicial de 6% e após um ano de tratamento foi de 2% do total das células.

4.1.2.7- Espessura Endometrial:

Os limites endometriais foram identificados em todas as pacientes estudadas. Foi constatada a presença de imagens sugestivas de leiomiomas em 4 pacientes do grupo placebo e 3 do grupo tibolona, não interferindo com a medida da espessura endometrial em nenhum caso. Não foi constatada a presença de líquido intracavitário em nenhum exame ultra-sonográfico.

As medidas individuais e os valores médios da espessura endometrial à ultrasonografia transvaginal pré-tratamento eram normais para o período pós-menopáusico em ambos os grupos. As espessura endometriais permaneceram inalteradas aos 12 meses, com valores variando de $0,40 \pm 0,1$ cm (inicial) para $0,42 \pm 0,2$ cm no grupo 1 e de $0,48 \pm 0,1$ cm (inicial) para $0,47 \pm 0,2$ cm ao final de um ano de tibolona.

Os valores individuais das espessuras endometriais das pacientes dos dois grupos nos dois tempos estudados, com as médias e DP estão apresentados na tabela 11 .

Tabela 11 : Valores individuais das espessuras endometriais das 34 pacientes dos dois grupos (placebo, n=17 e tibolona, n=17), com média \pm DP de cada grupo.

Grupo 1 (placebo)			Grupo 2 (tibolona)		
Nº paciente	Espes.Inic.	Espes.Final	Nº paciente	Espes.Inic.	Espes.Final
2	0,5	0,5	3	0,5	0,4
4	0,4	0,4	6	0,4	0,4
5	0,4	0,5	7	0,3	0,5
8	0,4	0,5	11	0,7	0,6
10	0,4	0,4	12	0,3	0,3
13	0,5	0,4	16	0,4	0,7
14	0,3	0,3	18	0,5	0,2
15	0,2	0,2	19	0,4	0,7
17	0,6	0,4	21	0,7	0,3
22	0,5	0,5	26	0,6	0,7
23	0,5	0,7	27	0,5	0,2
28	0,3	0,2	29	0,3	0,4
33	0,5	0,7	30	0,7	1,0
35	0,3	0,4	31	0,5	0,5
37	0,3	0,2	32	0,4	0,4
38	0,4	0,4	36	0,3	0,4
39	0,3	0,4	40	0,6	0,3
Média\pm DP	0,40\pm0,1	0,42\pm0,2	Média\pm DP	0,48\pm0,1	0,47 \pm 0,2
		NS			NS

Os valores da espessura endometrial estão expressos em cm.

NS = sem diferença estatisticamente significativa entre as médias finais e iniciais dentro dos grupos ou entre os grupos placebo e tibolona.

4.1.2.8- Histeroscopia e Histologia do Endométrio:

Nenhuma paciente apresentou sangramento uterino após o teste da progesterona ao início do estudo.

Nenhuma paciente do grupo placebo ou do grupo da tibolona apresentou sangramento uterino durante os 12 meses do experimento.

As histeroscopias realizadas ao final dos doze meses de tratamento foram em número de 27, sendo 11 delas em pacientes do grupo placebo e 16 no grupo da tibolona. Em 3 pacientes o exame histeroscópico não foi realizado devido à estenose do orifício cervical interno, sendo duas delas do grupo placebo e uma do grupo tibolona. As outras quatro pacientes se recusaram a realizar o procedimento. Os aspectos dos endométrios à histeroscopia foram de atrofia em 24 pacientes, e em 3 casos foi visualizado lesão polipóide (apesar do endométrio no resto da cavidade também ter aspecto atrófico nos três casos).

Os diagnósticos histológicos do endométrio das 11 pacientes do G1 foram “endométrio escasso, material insuficiente para diagnóstico” em 6 casos, “endométrio atrófico” em 3, e “pólipo endometrial com alterações involutivas” em um caso e “pólipo endometrial” no outro caso.

O exame anatomopatológico das 16 amostras endometriais das pacientes do grupo tibolona revelou “endométrio escasso, material insuficiente para diagnóstico” em 7 pacientes, “endométrio atrófico” em 3 pacientes (anexo 3: Ilustração 3.1), “pólipo

endometrial” em outra, “endométrio fracamente proliferativo” em um caso, e “endométrio hipotrófico com alterações secretoras iniciais” nas quatro pacientes restantes.

4.1.2.9- Parâmetros do Metabolismo Ósseo:

Os valores de albumina e CO₂ iniciais eram normais e permaneceram estáveis aos 6 e 12 meses de tratamento nos dois grupos.

Os valores de cálcio sérico se mantiveram estáveis durante o estudo em ambos os grupos. Os níveis de fósforo apresentaram uma variação significativa no grupo tibolona desde o 6º. mês de tratamento. O grupo placebo manteve níveis médios de fósforo estáveis durante o estudo . O grupo tibolona tinha um valor médio inicial de fosfatase alcalina ($137,1 \pm 54$ UI/l) significativamente superior ao do grupo 1 ($118,9 \pm 34,4$ UI/l). Aos 6 meses de tratamento com tibolona a FA passou para $108,2 \pm 35,1$ ($p < 0,05$) e se manteve baixa aos 12 meses , o mesmo não ocorrendo no grupo placebo, onde não se observou variação da FA ao longo do estudo. Em relação aos níveis de FATR, é possível verificar no grupo da tibolona uma redução significativa nos seus valores aos 6 e 12 meses de tratamento. No grupo placebo, os valores de FATR não apresentaram alteração ao longo do estudo (Tabela 12).

Tabela 12 : Valores médios \pm DP do cálcio e fósforo séricos, fosfatase alcalina e fosfatase ácida tartarato-resistente dos grupos placebo (n=17) e tibolona (n=17), nos três tempos estudados.

		Inicial	6 meses	12 meses	
Cálcio (mg/dl)	G1	9,9 \pm 0,7	9,5 \pm 0,6	9,4 \pm 0,7	NS
	G2	9,8 \pm 0,7	9,2 \pm 0,6	9,2 \pm 0,6	NS
Fósforo (mg/dl)	G1	3,8 \pm 0,5	3,4 \pm 0,5	3,2 \pm 0,5	NS
	G2	3,5 \pm 0,5	2,7 \pm 0,6 *	2,9 \pm 0,5	*
Fosfatase al- calina (UI/l)	G1	118,9 \pm 34,4	109,1 \pm 33,9	106,4 \pm 30,3	NS
	G2	137,1 \pm 54	108,2 \pm 35 **	97 \pm 25	**
FATR (UI/l)	G1	6,6 \pm 1,1	5,7 \pm 1,2	6,3 \pm 1,3	NS
	G2	6,2 \pm 1,7	5 \pm 1,3 *	4,6 \pm 1,5	*

NS = sem diferença estatisticamente significativa entre os tempos ou grupos

* = $p < 0,05$ em relação aos valores inicial do G2

** = $p < 0,001$ em relação ao valor inicial do G2

4.1.2.10- Medidas da Densidade Mineral Óssea:

Nas quatro regiões em que se determinou a DMO (lombar, colo do fêmur, Ward, e trocânter), os valores médios iniciais do grupo tibolona eram ligeiramente inferiores aos valores médios do grupo placebo, mas tal diferença não teve significância estatística. As densidades ósseas finais foram significativamente menores do que as iniciais em todas as regiões analisadas no grupo placebo e significativamente maiores no grupo tibolona (comparação dentro dos grupos).(Tabela 13)

Após 12 meses de tratamento com tibolona foi observado um acréscimo nos valores médios de massa óssea de 3,58% na região lombar , de 1,51% no colo do fêmur, de 1,67% na região de Ward e de 2,73% no trocânter . Tais variações foram estatisticamente significativas quando comparadas com as reduções médias que ocorreram após um ano no grupo placebo em todas as quatro regiões analisadas : - 1,79% em L₂-L₄, -2,35% no colo do fêmur, -2,61% na área do Ward e -1,54% no trocânter .(Figura 14)

Tabela 13 : Valores médios \pm DP iniciais e após 12 meses de tratamento das densidades ósseas (DMO) dos grupos placebo (G1, n=16) e tibolona (G2, n=17).

		Inicial	12 meses
DMO L₂-L₄	G1	1,042 \pm 0,145	1,022 \pm 0,140 **
(g/cm ²)	G2	1,006 \pm 0,118	1,039 \pm 0,101 **
DMO colo fêmur	G1	0,899 \pm 0,136	0,877 \pm 0,120 *
(g/cm ²)	G2	0,849 \pm 0,088	0,862 \pm 0,093 *
DMO Ward	G1	0,766 \pm 0,115	0,744 \pm 0,101 *
(g/cm ²)	G2	0,722 \pm 0,095	0,732 \pm 0,089 *
DMO trocânter	G1	0,770 \pm 0,141	0,757 \pm 0,134 *
(g/cm ²)	G2	0,732 \pm 0,072	0,750 \pm 0,062 *

* = p<0,05 em relação ao valor inicial do seu grupo

** = p< 0,0001 em relação ao valor inicial do seu grupo

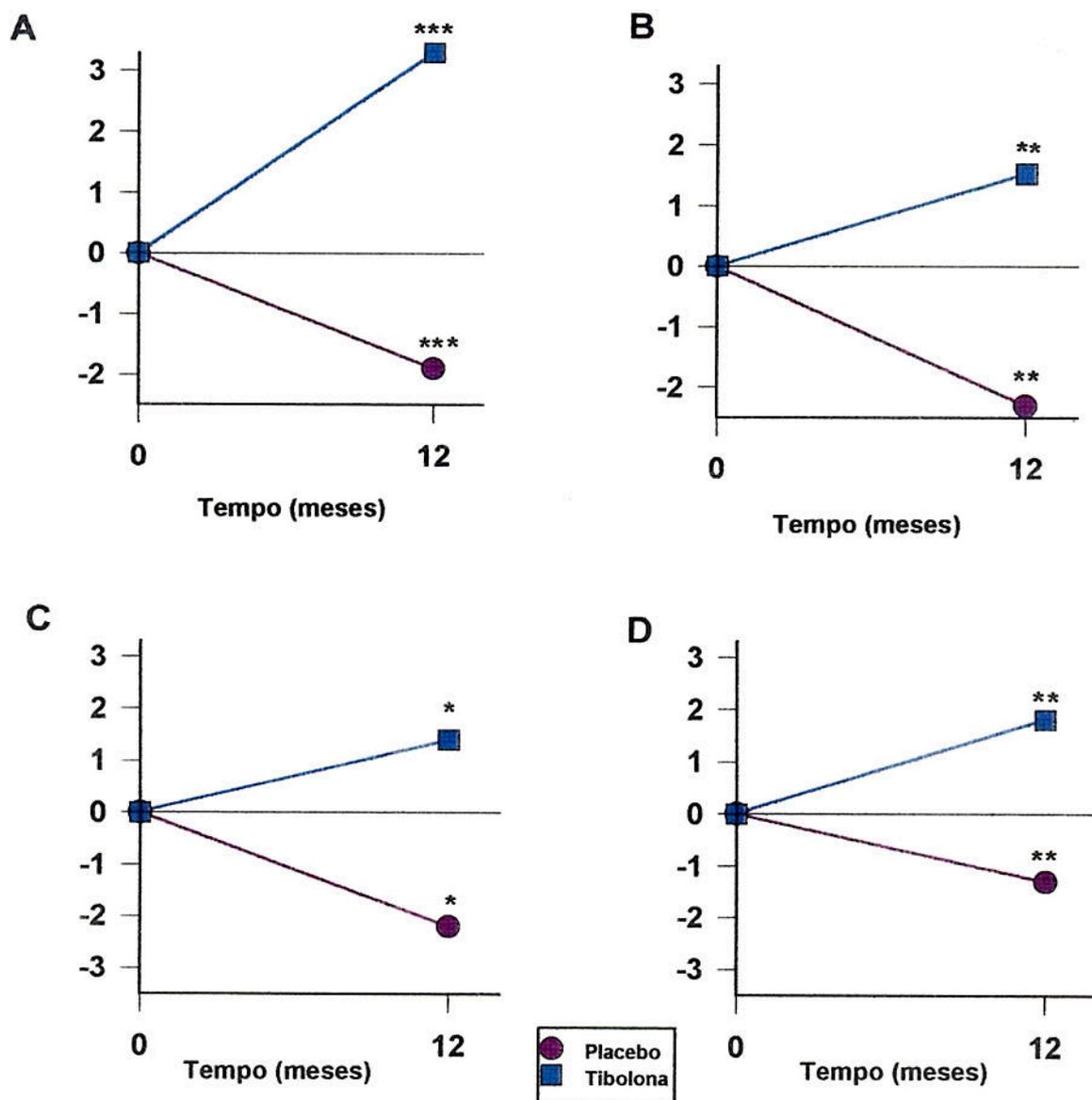


Figura 14 : Médias dos percentuais das variações da densidade mineral óssea (DMO) na região lombar (14.A), no colo do fêmur (14.B), na região de Ward (14.C), e no trocânter do fêmur (14.D) dos grupos placebo (n=16) e tibolona (n=17).

* = $p < 0,05$ em relação à DMO inicial

** = $p < 0,01$ em relação à DMO inicial

*** = $p < 0,0001$ em relação à DMO inicial

4.1.2.11- Segurança e Tolerabilidade:

Nenhuma paciente do grupo da tibolona ou do placebo apresentou sangramento vaginal durante os doze meses do estudo. As queixas relacionadas ao tratamento referidas pelas pacientes do grupo placebo foram de cefaléia (1 caso), de aumento de peso (1 caso), de enxaqueca (1 caso) e de aumento de varicosidades e sonolência (1 caso). Uma paciente do grupo placebo abandonou o estudo por apresentar tonturas, e outras duas, pela intensidade dos sintomas climatéricos que não cederam com o tratamento. No grupo tibolona, os efeitos adversos relacionados ao tratamento e referidos pelas pacientes, foram um caso de edema de mãos e pés e cefaléia (que cessou após a primeira semana de tratamento), de aumento de peso (2 casos) e um caso de dor mamária (que cessou após os dois meses iniciais do tratamento). Não foi referido nenhum outro efeito adverso com o uso da tibolona durante os 12 meses do estudo.

Os exames de prova de função hepática, renal e hematológicos, bem como o citopatológico de colo uterino e mamografia foram normais ao final do estudo em todas as pacientes.

4.2- ESTUDO DOIS : ENSAIO CLÍNICO NÃO COMPARADO DO USO DA TIBOLONA POR DOIS ANOS

4.2.1- PERFIL DO GRUPO 3:

As pacientes pertencentes ao grupo 3 tinham idade média de $54,7 \pm 3,6$ anos, com idade mínima de 50 e máxima de 62 anos. A idade média da menarca era de $12,7 \pm 2$ anos e tinham em média $2,4 \pm 1,5$ filhos. A idade média de ocorrência da menopausa foi de $48,1 \pm 4,3$ anos, e tinham em média $6,53 \pm 5,19$ anos de período pós-menopáusicos.

As pacientes apresentavam a seguinte divisão em relação ao hábito de fumar: 64,7% não era fumante, 11,8% fumava menos de 10 cigarros ao dia e 23,5% fumava cerca de 20 cigarros diariamente. Uma paciente referia a prática de exercícios físicos regulares (caminhava em 3 dias da semana), sendo que as demais mantinham somente uma atividade física referente aos cuidados domésticos.

4.2.2- EFEITOS DO TRATAMENTO POR DOIS ANOS SOBRE AS VARIÁVEIS ESTUDADAS:

4.2.2.1- Características clínicas:

O peso corporal médio das pacientes na fase pré-tratamento era de $66,4 \pm 12,4$ Kg, chegando aos 24 meses de tratamento com valor de $68,1 \pm 11,7$ Kg, diferença pequena mas que foi estatisticamente significativa. O mesmo ocorreu com o IMC, que passou do valor médio inicial de $26,7 \pm 4,6$ Kg/m² para $27,4 \pm 4,3$ Kg/m² aos 24 meses de tratamento com tibolona (Tabela 14). A estatura média das pacientes era de $1,58 \pm 0,6$ m. Os valores médios da pressão arterial nos tempos zero, 12 e 24 meses também estão na tabela 12 e mostram que esses parâmetros não apresentaram variação durante o tratamento.

Tabela 14 : Valores médios do peso, do IMC e da pressão arterial das pacientes em três tempos estudados (n=16).

	Inicial	12 meses		24 meses	
Peso (Kg)	$66,4 \pm 12,4$	$68,1 \pm 11,5$	*	$68,1 \pm 11,7$	*
IMC (Kg/m²)	$26,7 \pm 4,6$	$27,4 \pm 4,3$	*	$27,4 \pm 4,3$	*
PAs (mm Hg)	$127,3 \pm 21,9$	$128,3 \pm 9,9$	NS	$128,1 \pm 21,8$	NS
PAd (mm Hg)	$79 \pm 16,5$	$77 \pm 7,5$	NS	$77,2 \pm 14,9$	NS

* = $p < 0,05$ em relação ao tempo inicial

NS = sem diferença estatisticamente significativa entre os tempos

4.2.2.2- Parâmetros Hormonais:

O nível médio de E₂ no tempo zero (16,3 ± 8,7 pg/ml) elevou-se significativamente após 18 meses de tratamento (23,9 ± 9,7 pg/ml) e se manteve estatisticamente elevado no 24º mês de uso da tibolona (26,6 ± 6,9 pg/ml) (Figura 15).

O valor médio do LH não apresentou alteração significativa durante os dois anos do estudo, enquanto o nível sérico médio do FSH apresentou uma redução significativa desde o 6º. mês de uso da tibolona.(Tabela 15)

Tabela 15 : Valores médios ± DP dos níveis séricos de FSH e LH das pacientes durante os dois anos de uso da tibolona (n=12)

	Inicial	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
FSH (mUI/ml)	75,6 ± 26	42,3 ± 13,6*	40 ± 16,1 *	36,7 ± 11,4*	45,3 ± 22 *
LH (mUI/ml)	18,9 ± 9,7	19,2 ± 6,6	25,3 ± 9,6	21,3 ± 12,4	26,4 ± 11,5

* = p < 0,0001 em relação ao valor inicial

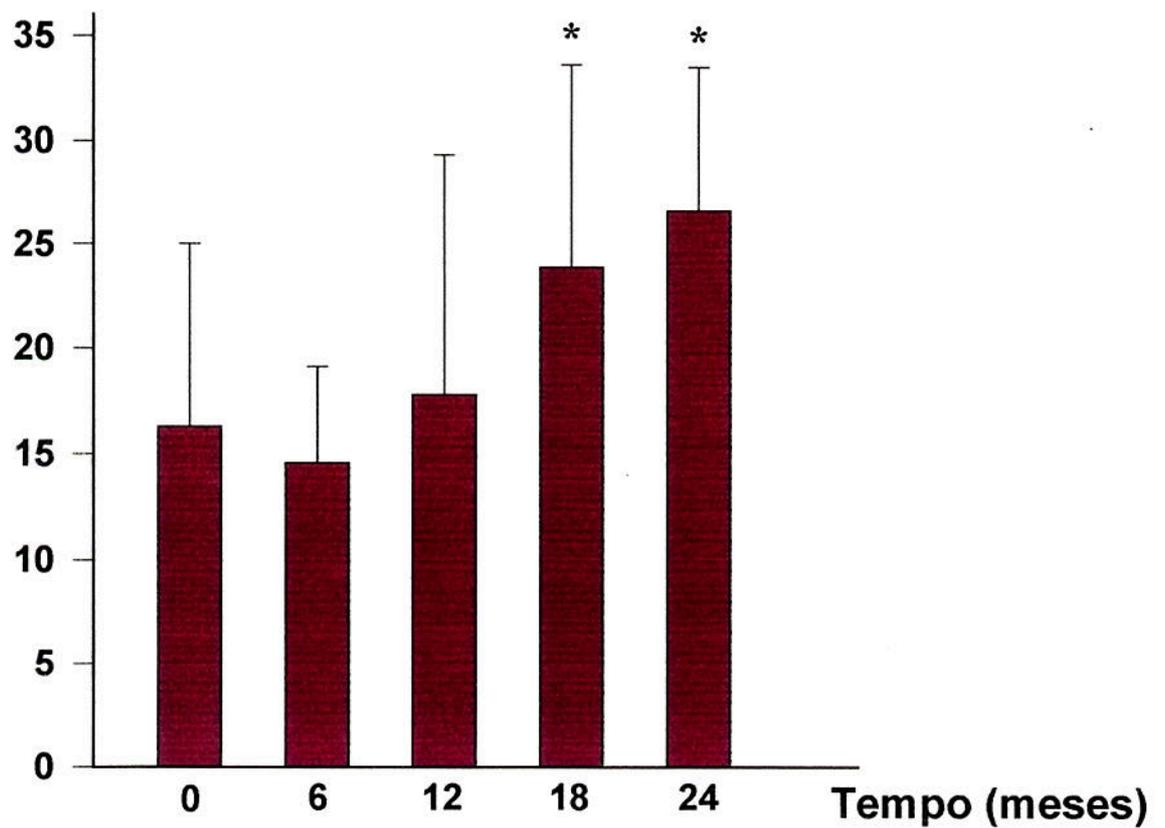
**Estradiol
(pg/ml)**

Figura 15 : Valores médios \pm DP do estradiol antes e durante o tratamento com tibolona (n=12).

* = $p < 0,01$ em relação ao tempo 0

4.2.2.3- Perfil Lipídico e Glicemia :

Os valores médios iniciais da glicemia em jejum das pacientes foram normais e se mantiveram estáveis ao longo dos 24 meses de tratamento (Figura 16).

A taxa média basal do colesterol no grupo foi praticamente normal ao início do estudo($200,9 \pm 37,1$ mg/dl). A taxa de colesterol aos 24 meses ($217,2 \pm 47,4$ mg/dl) foi significativamente superior à taxa média verificada aos 12 meses de tratamento ($195,2 \pm 45$ mg/dl). (Figura 17)

O nível médio inicial do LDL-c foi normal ($123,9 \pm 33,2$ pg/ml) e foi observada uma elevação significativa no seu valor médio desde o 6º mês de tratamento, mantendo-se elevado durante todos os tempos estudados desde então, chegando aos 24 meses com valor de $155,9 \pm 36,6$ mg/dl. (Figura 18)

O valor médio inicial de HDL-c das pacientes foi normal ($53,7 \pm 12,3$ pg/ml) no período pré-tratamento. A partir do 6.º mês de uso da tibolona houve uma redução significativa do HDL-c ($40,4 \pm 9,4$ mg/dl), permanecendo seus valores estabilizados (sempre inferiores ao basal) até o 24 ° mês de tratamento ($43,8 \pm 9,1$ mg/dl).(Figura 19)

O nível médio do VLDL-c foi normal durante todo o estudo, mas sofreu uma redução significativa ao passar de $23,3 \pm 7,7$ mg/dl (antes do tratamento) para $17,5 \pm 6,6$ mg/dl aos 6 meses de tratamento com a tibolona. A partir daí os níveis de VLDL-c permaneceram reduzidos em relação ao valor basal até o 24 ° mês do estudo.(Figura 20)

Em relação aos triglicerídios se observou uma queda estatisticamente significativa dos $116,4 \pm 38,6$ mg/dl no tempo zero, para $84,2 \pm 34,5$ mg/dl após seis meses da terapia com tibolona. Os valores médios dos triglicerídios permaneceram estáveis, porém significativamente inferiores ao basal até o término do estudo.(Figura 21)

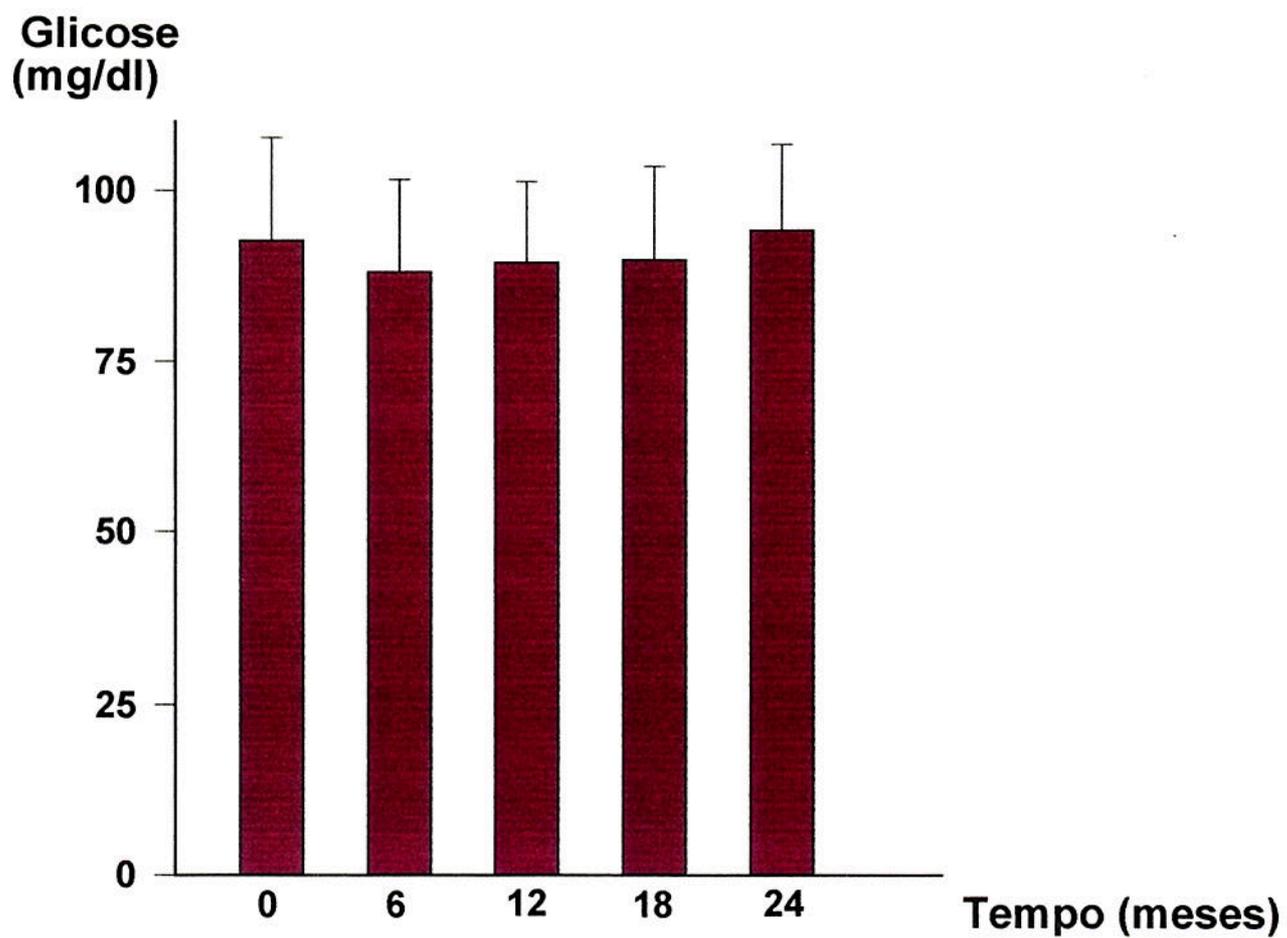


Figura 16 : Valores médios \pm DP da glicose em jejum antes e durante o tratamento com tibolona (n=14).

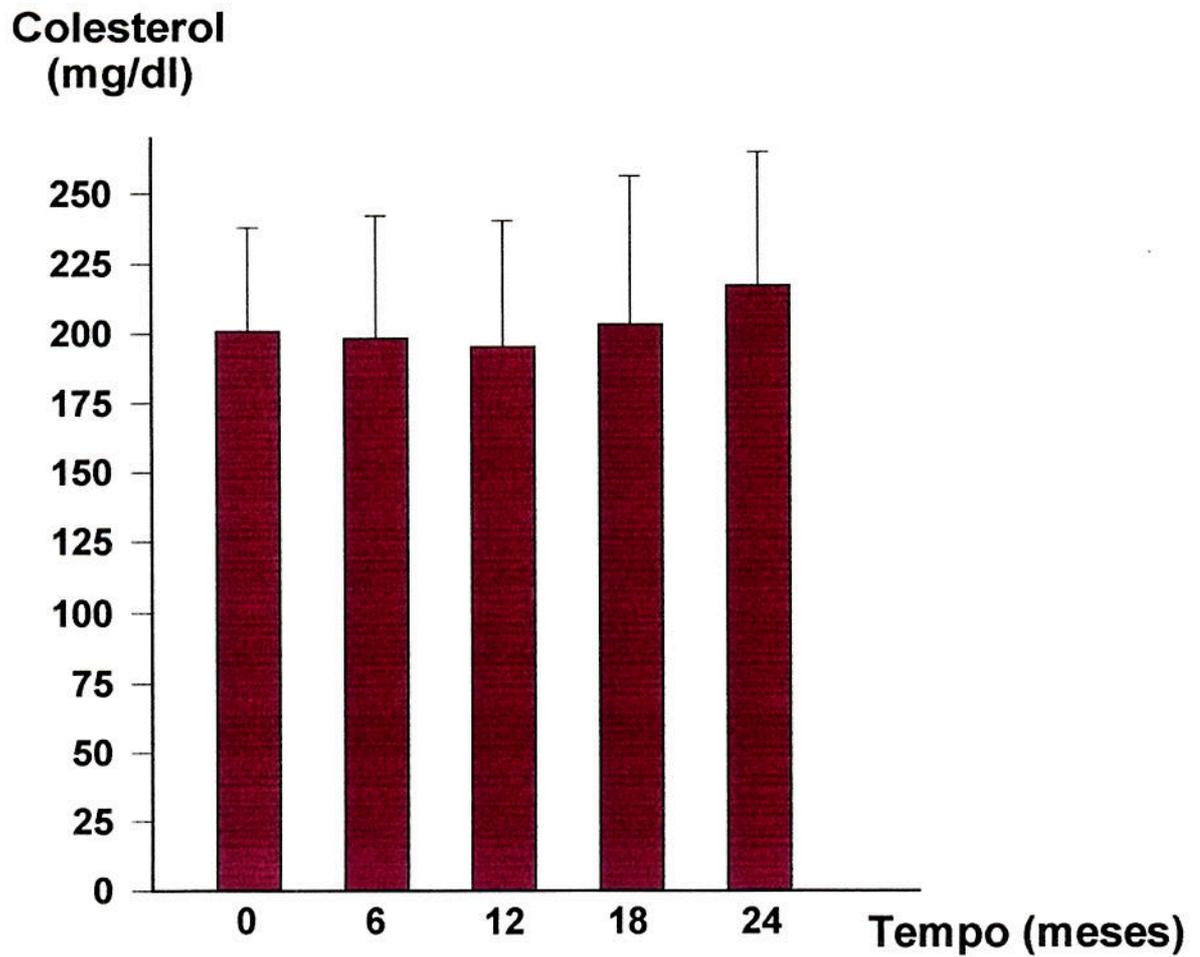


Figura 17 : Valores médios \pm DP do colesterol total antes e durante o tratamento com tibolona (n=15).

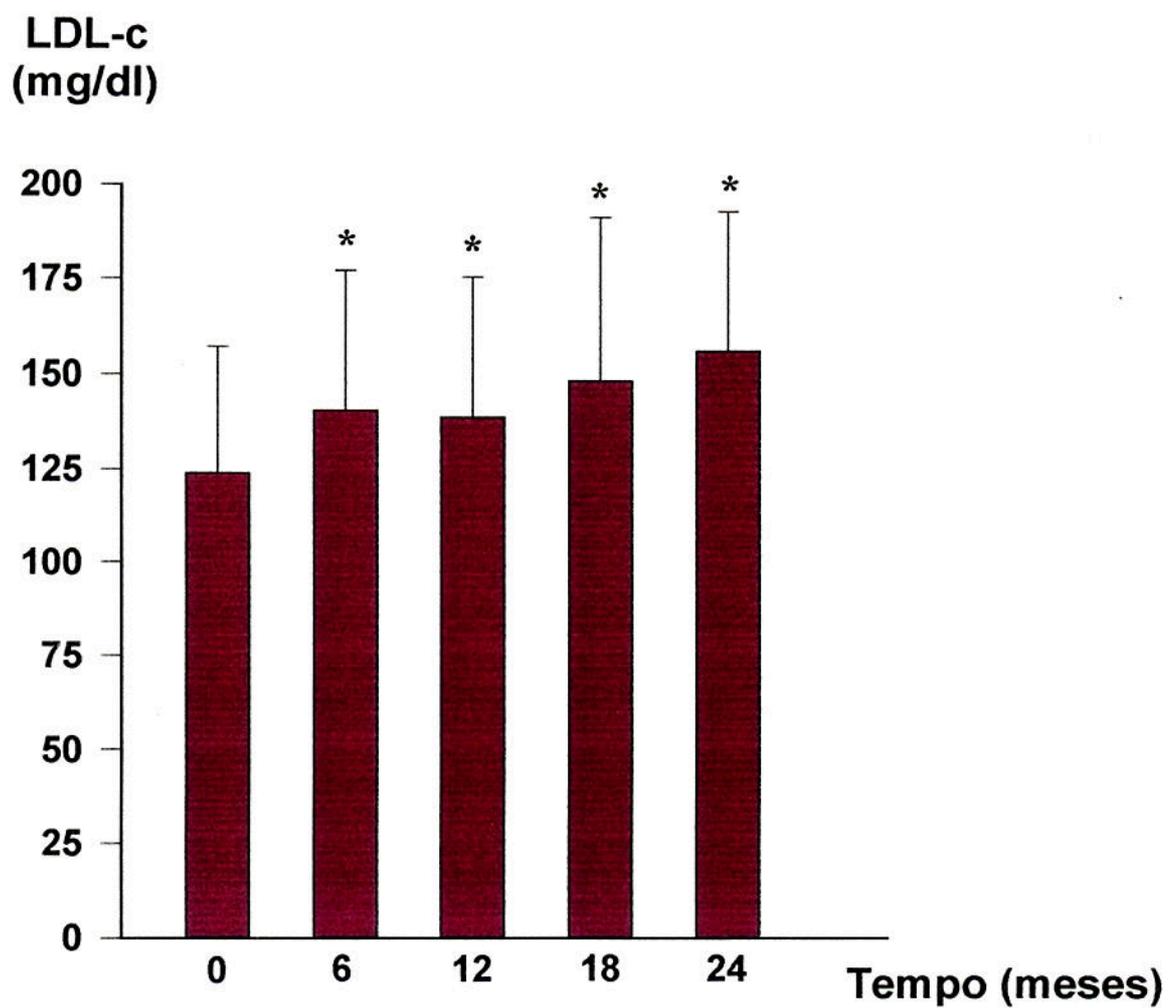


Figura 18 : Valores médios \pm DP do LDL-colesterol antes e durante o tratamento com tibolona (n=15).

* = $p < 0,0001$ em relação ao tempo 0

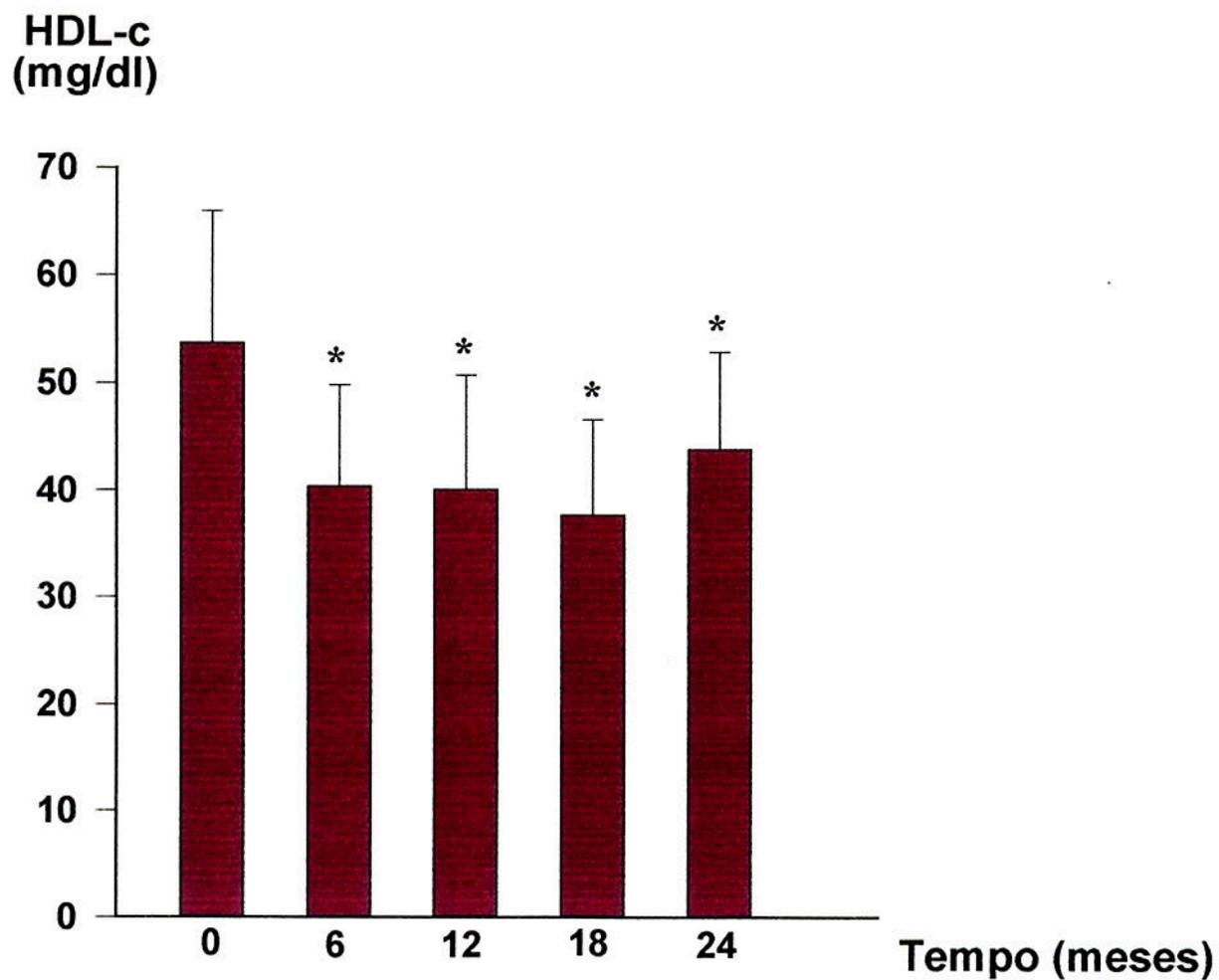


Figura 19 : Valores médios \pm DP do HDL-colesterol antes e durante o tratamento com tibolona (n=15).

* = $p < 0,0001$ em relação ao tempo 0

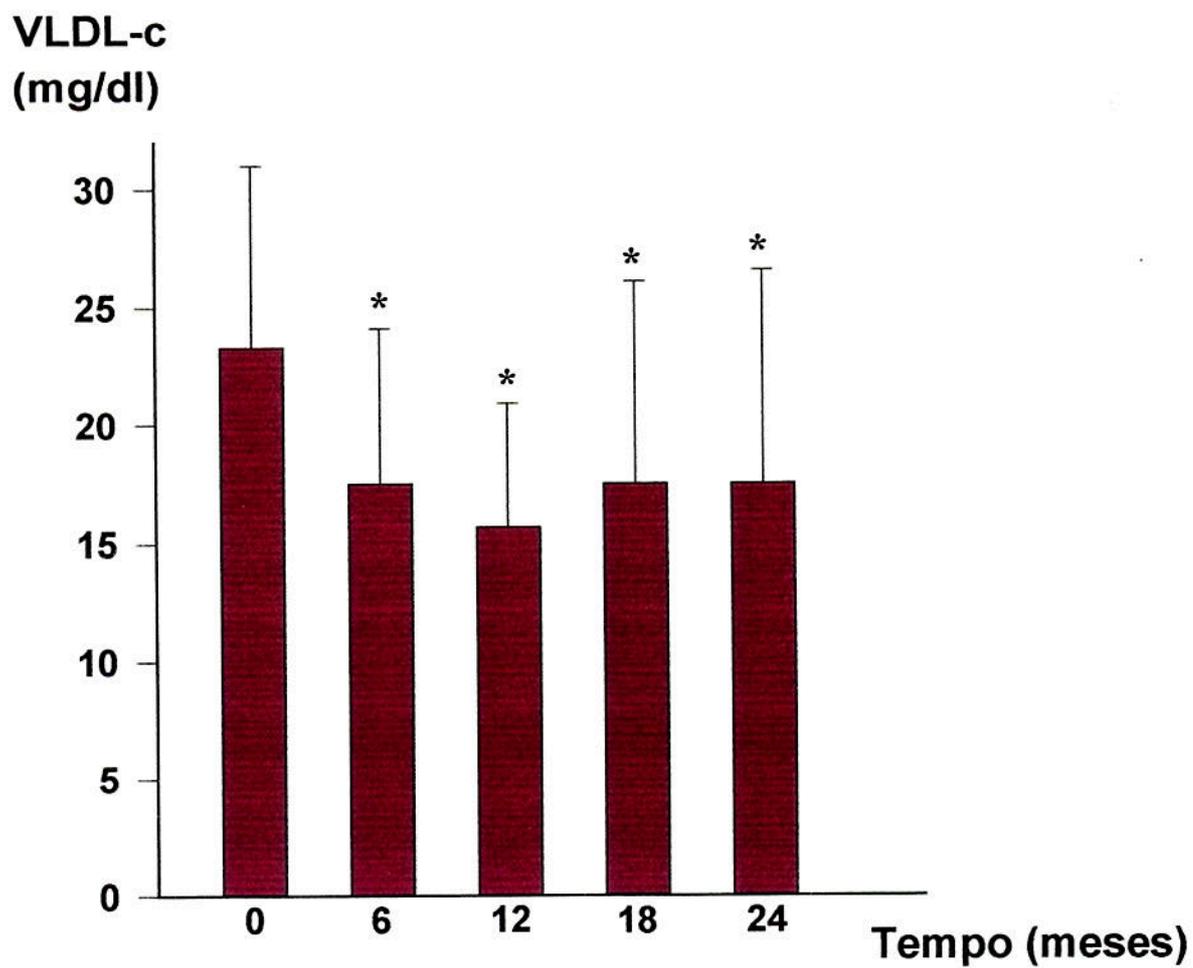


Figura 20 : Valores médios \pm DP do VLDL-colesterol antes e durante o tratamento com tibolona (n=15).

* = $p < 0,005$ em relação ao tempo 0

Triglicerídios (mg/dl)

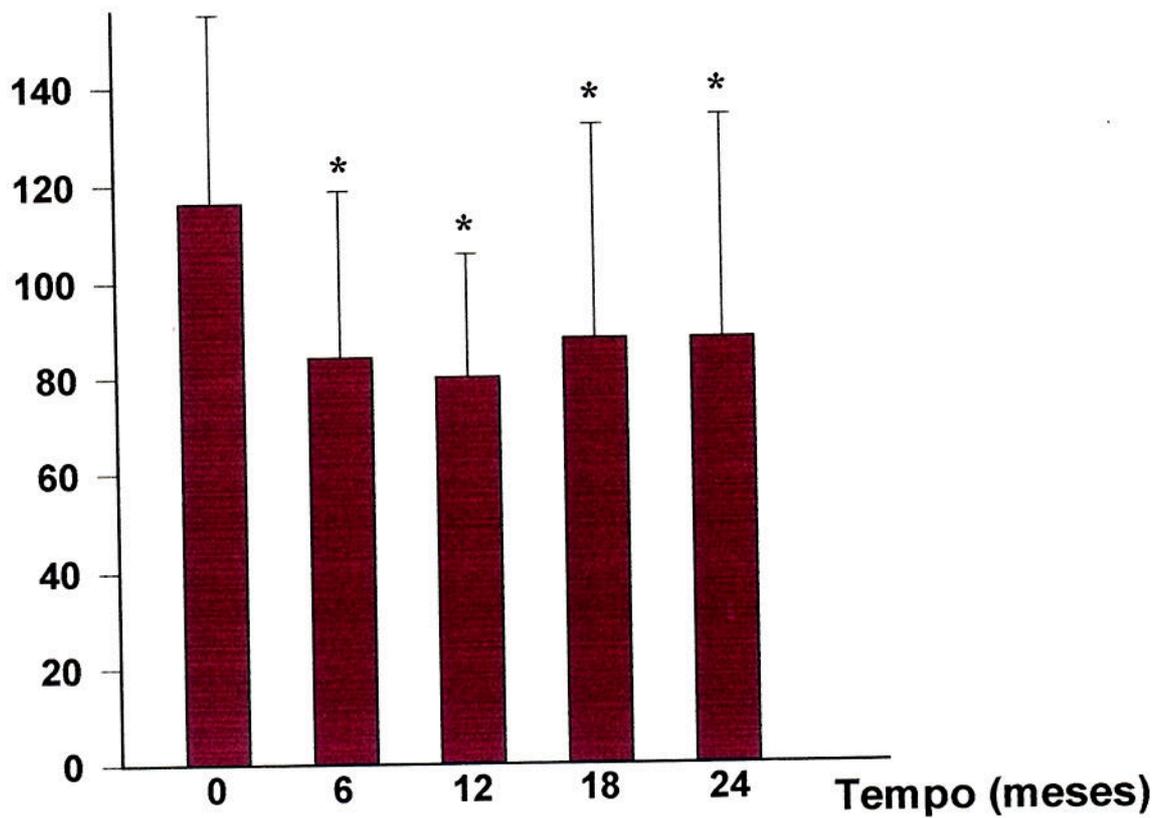


Figura 21 : Valores médios \pm DP dos triglicerídios antes e durante o tratamento com tibolona (n=15).

* = $p < 0,005$ em relação ao tempo 0

4.2.2.4- Antitrombina III:

O valor médio inicial da AIII das pacientes do grupo 3 foi de $93,6 \pm 13,9 \%$, apresentou uma elevação aos 12 meses para $106,4 \pm 20,3 \%$ e aumentou significativamente ao final do segundo ano de tratamento com a tibolona ($116,4 \pm 19 \%$) (Figura 22).

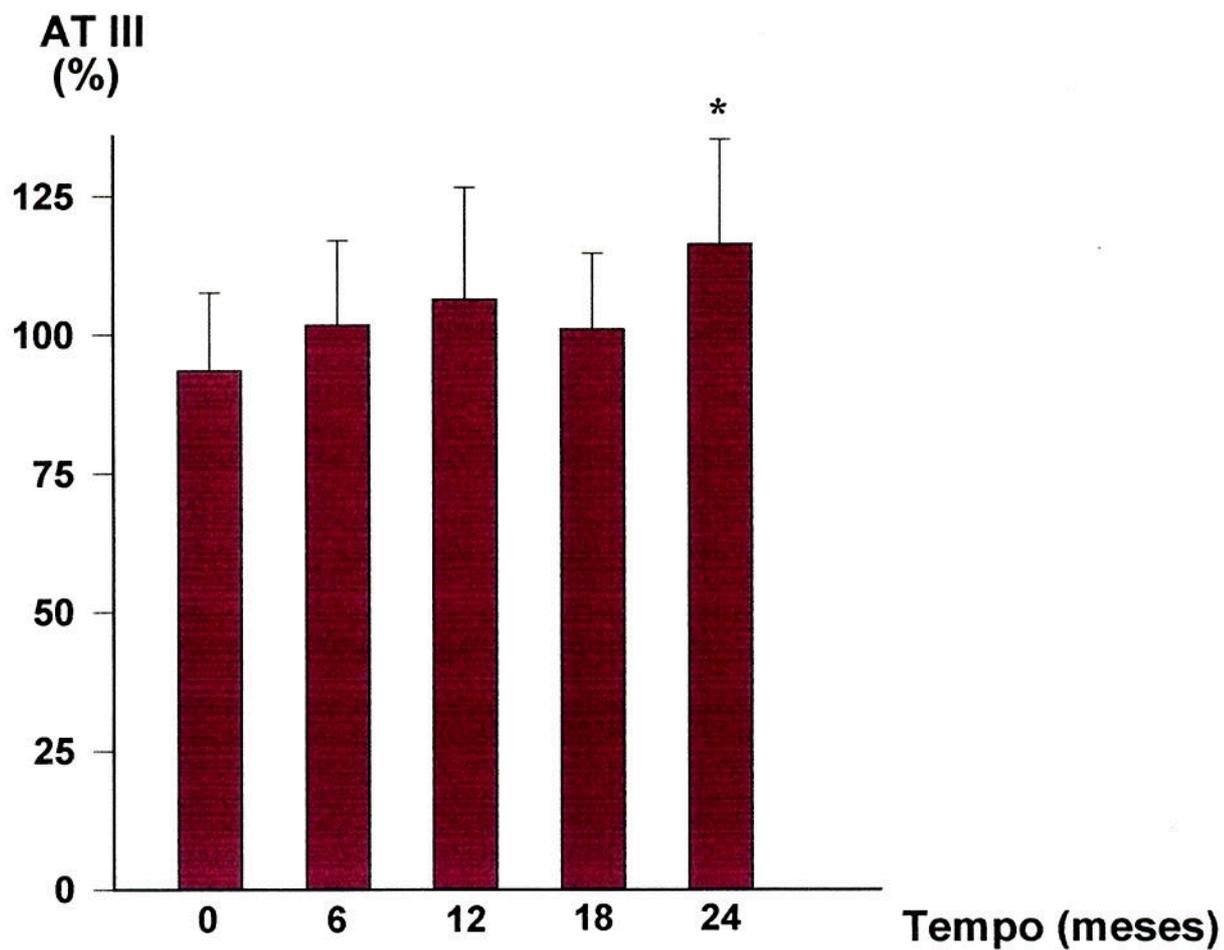


Figura 22 : Valores médios \pm DP da atividade da antitrombina III (A III) antes e durante o tratamento com tibolona (n=10).

* = $p < 0,05$ em relação ao tempo 0

4.2.2.5- Espessura Endometrial :

Os limites endometriais foram identificados em todas as pacientes estudadas. Foi constatada a presença de imagens sugestivas de leiomiomas em 12% das pacientes, não interferindo com a medida da espessura endometrial em nenhum caso. Não foi constatada a presença de líquido intracavitário em nenhum exame ultra-sonográfico.

Inicialmente, o grupo tinha uma medida média de espessura de endométrio normal para o período pós-menopáusico ($0,47 \pm 0,14$ cm), a qual permaneceu inalterada ao longo do estudo, apresentando valores de $0,49 \pm 0,2$ cm aos 12 meses e $0,45 \pm 0,17$ cm no final dos segundo ano de uso da tibolona.

Os valores individuais das espessuras endometriais nos tempos inicial, um e dois anos de tratamento estão representados na tabela 16.

Tabela 16 : Valores individuais das espessuras endometriais iniciais, ao final de um e de dois anos de uso da tibolona, com média e DP de cada tempo.

N. da paciente	Espes. Inicial	Espes. aos 12 meses	Espes. aos 24 meses
6	0,4	0,4	0,6
12	0,3	0,3	0,3
16	0,4	0,7	0,4
18	0,5	0,2	0,2
19	0,4	0,7	0,3
21	0,7	0,3	0,4
26	0,6	0,7	0,6
30	0,7	1,0	0,8
31	0,5	0,5	0,5
32	0,4	0,4	0,4
36	0,3	0,4	0,6
41	0,7	0,7	0,7
42	0,3	0,4	0,3
43	0,5	0,3	0,5
44	0,6	0,5	0,5
45	0,3	0,5	0,3
46	0,4	0,4	0,6
Média ± DP	0,47 ± 0,14	0,49 ± 0,2	0,45 ± 0,17

Os valores das espessuras endometriais estão expressos em cm.

Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores médios das espessuras endometriais entre os três tempos estudados.

4.2.2.6- Histeroscopia e Histologia do Endométrio:

Foram realizados 11 exames histeroscópicos ao final de dois anos de uso da tibolona. Em todas as histeroscopias o aspecto endometrial era de atrofia, sem lesões focais.

As amostras de endométrio coletadas durante essas onze histeroscopias tiveram diagnósticos histológicos de “endométrio escasso, material insuficiente para diagnóstico” em 6 casos, “endométrio atrófico” em 3 casos, e “endométrio hipotrófico com alterações secretoras iniciais” em dois casos (Anexo 3: Ilustrações 3.2 e 3.3).

Estão representados na tabela 17 os diagnósticos histológicos das pacientes que realizaram avaliação endometrial em um e dois anos de tratamento com tibolona.

Tabela 17 : Diagnósticos histológicos das amostras endometriais de 11 pacientes ao final de um e de dois anos de tratamento com tibolona

PACIENTE	AP ENDOMÉTRIO APÓS 1 ANO DE TIBOLONA	AP ENDOMÉTRIO APÓS 2 ANOS DE TIBOLONA
12	proliferativo inicial	hipotróf. c/ alt. secr. iniciais
16	hipotróf. c/ alt. secr. iniciais	mat. insuf. p/ diagnóst.
21	atrófico	mat. insuf. p/ diagnóst.
26	atrófico	atrófico
30	atrófico + pólipos endometrial	mat. insuf. p/ diagnóst.
31	hipotróf c/ alt. secr. iniciais	mat. insuf. p/ diagnóst.
32	mat. insuf. p/ diagnóst.	mat. insuf. p/ diagnóst.
36	mat. insuf. p/ diagnóst.	atrófico
38	atrófico	hipotróf. c/ alt. secr. iniciais
42	mat. insuf. p/ diagnóst.	mat. insuf. p/ diagnóst.
43	mat. insuf. p/ diagnóst.	atrófico

4.2.2.7- Densidade Mineral Óssea :

Os valores médios da DMO do grupo 3, no início do estudo e após dois anos de tratamento com tibolona estão na tabela 18. Houve um aumento significativo na densidade óssea nas quatro regiões analisadas durante os dois anos de terapia, com elevações de $6,6 \pm 5,4$ % na região lombar, 2 ± 3 % no colo do fêmur, $3,6 \pm 5,4$ % na região de Ward e $4,4 \pm 4,1$ % no trocânter (Figura 23).

Tabela 18 : Valores médios \pm DP das densidades ósseas (DMO) iniciais e após 2 anos de uso da tibolona

	Inicial (n=17)	24 meses (n=16)	
DMO L₂-L₄	0,952 \pm 0,109	1,012 \pm 0,097	***
DMO colo	0,809 \pm 0,071	0,825 \pm 0,065	*
DMO Ward	0,690 \pm 0,082	0,713 \pm 0,080	*
DMO trocânter	0,705 \pm 0,084	0,736 \pm 0,090	**

Os valores de DMO estão expressos em g/cm²

* p < 0,05 em relação ao valor inicial

** p < 0,001 em relação ao valor inicial

*** p < 0,0001 em relação ao valor inicial

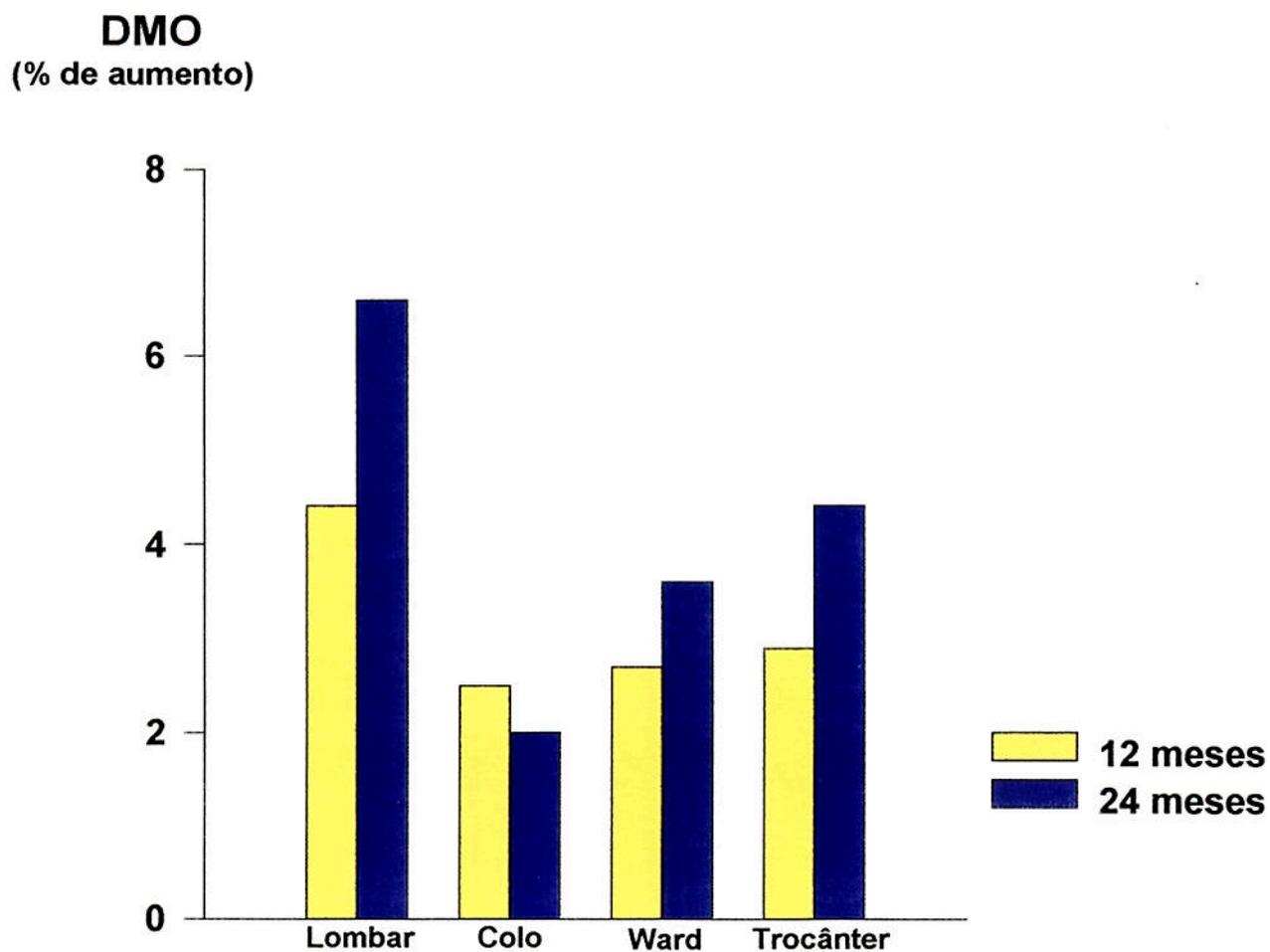


Figura 23 : Médias dos percentuais das variações da densidade mineral óssea (DMO) das pacientes do G3, após 1 ano (n=17) e 2 anos (n=16) de tratamento com tibolona na região lombar, no colo do fêmur, na região de Ward e no trocânter do fêmur. Os valores são significativamente diferentes do tempo 0 para cada região avaliada, exceto na área de Ward aos 12 meses.

4.2.2.8- Segurança e tolerabilidade:

Nenhuma paciente do grupo 3 abandonou o tratamento durante os dois anos do estudo.

Duas pacientes (as de números 42 e 43) apresentaram sangramento uterino com o uso da tibolona. O sangramento ocorreu no primeiro mês de tratamento no 1º caso e durou de 1 a 2 dias, sendo que a segunda paciente apresentou sangramento por cerca de 7 dias durante o 3º mês de tratamento. As outras queixas referidas pelas pacientes durante o tratamento com a tibolona foram um caso de “dor mamária” que durou 2 a 3 semanas no 15º mês do estudo, um caso de “edema de pés e mãos”, “aumento de peso” em um caso e “inchaço abdominal” em um caso. O edema referido por uma paciente não foi confirmado durante o exame físico.

Nenhum outro efeito adverso foi notado ou referido pelas pacientes durante os dois anos de uso da tibolona.

Os exames de mamografia e citopatológico de colo uterino se mantiveram normais durante os dois anos do estudo. O estudo dos parâmetros de segurança hematológicos e de função hepática e renal em todas as pacientes não revelou evidência de qualquer alteração significativa induzida pela tibolona.

5- DISCUSSÃO :

Os ensaios clínicos freqüentemente levam anos para se completar, assim, quando seus resultados se tornam disponíveis , correm o risco de serem considerados pouco relevantes para a prática médica vigente. Sem esses ensaios, no entanto, a base científica da informação dos médicos poderia ser comparada com o plano de vôo de um piloto, sobre algum lugar do oceano, que diz a seus passageiros: “Estamos perdidos - mas estamos fazendo um tempo recorde”. (Fletcher et al, 1991)

A tibolona é um esteróide sintético com propriedades estrogênicas, progestogênicas e androgênicas, atualmente em uso em vários países da Europa e América Latina, inclusive no Brasil. Parece ser uma boa opção de TRH, principalmente para as mulheres que não desejam voltar a ter sangramentos cíclicos, apesar de ainda não ter sido aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), o órgão federal responsável pela liberação e fiscalização dos medicamentos e alimentos utilizados nos Estados Unidos. Provavelmente por ser um esteróide relativamente recente, poucos estudos duplo-cegos sobre a eficácia da tibolona estão disponíveis, especialmente por períodos mais longos, como um ano. Seus efeitos sobre a sintomatologia do climatério (Lindsay et al, 1980; Benedek-Jazsman, 1987; Crona et al, 1988; Pinto-Neto et al, 1995; Siseles et al, 1995), sobre o epitélio vaginal (Punnonen et al, 1984; De Aloysio et al, 1987; Rymer et al, 1994; Siseles et al, 1995), sobre a glicemia (Crona et al, 1983; Benedek-Jazsman, 1987), sobre a espessura endometrial e sobre o aspecto do endométrio à histeroscopia foram avaliados

em poucos estudos de metodologia adequada. Algumas das modificações ocasionadas nos parâmetros do perfil lipídico pela tibolona ainda permanecem em discussão, principalmente se levarmos em consideração a escassez de estudos randomizados, duplo-cegos, controlados e com duração maior do que seis meses (Benedek-Jazsman, 1987) que avaliem este aspecto tão importante. Seu efeito sobre a densidade óssea de mulheres pós-menopáusicas normais foi analisado em estudos de boa metodologia (Lindsay et al, 1980; Rymer et al, 1994; Berning et al, 1996; Bjarnason et al, 1996), porém não foi ainda demonstrado em um ensaio clínico no nosso meio.

Em relação ao alívio dos sintomas do climatério parece possível considerar a tibolona como uma opção de TRH eficaz, devido à sua superioridade comparada com o placebo no alívio dos sintomas climatéricos verificada no nosso ensaio clínico duplo-cego.

Sintomas como os vasomotores são sabidamente causados pela deficiência hormonal do climatério, e por isso a TRH é a terapêutica de escolha. Por outro lado, sintomas como vertigens, cansaço, formigamento e parestesias são dificilmente dissociáveis do processo de envelhecimento, acontecimentos da vida, e fatores psicossociais, e isto deve ser levado em consideração ao se analisar os efeitos de qualquer reposição hormonal, inclusive da tibolona.

A análise dos dados obtidos no presente trabalho mostrou que os sintomas que apresentaram uma resposta significativamente superior ao tratamento com a tibolona comparada ao placebo foram fogachos, dispareunia, os relativos à libido e satisfação sexual, insônia, artralgia, palpitação e vertigem. Por outro lado, observou-se melhora de alguns sintomas com a tibolona superior à verificada com o grupo placebo, apesar de não ter sido atingida uma significância estatística, como no caso de tristeza e cansaço. Além

disso, a soma total dos escores de todos os sintomas sofreu uma redução significativa dentro do grupo da tibolona aos 6 e 12 meses de tratamento.

Vários estudos analisaram a questão da eficácia da tibolona no tratamento dos sintomas climatéricos, sendo que a maioria enfatizou o efeito sobre os sintomas vasomotores. Alguns estudos sequer fazem referência sobre a utilização de métodos estatísticos na avaliação dos dados, como o de Cittadini et al (1982), Trévoux et al, (1983), Siseles et al (1995) e Pinto-Neto et al (1995). Lindsay et al (1980) se referem muito superficialmente à análise do efeito da tibolona sobre os sintomas climatéricos no seu ensaio clínico de um ano de duração. Relatam que a tibolona foi significativamente superior ao placebo na redução dos fogachos e dos suores noturnos. Em um estudo cruzado entre placebo e tibolona de oito meses de duração, Kicovic et al (1982) observaram um alívio significativamente superior da tibolona em comparação ao placebo, dos sintomas de fogachos, suores noturnos, palpitação, fraqueza, cefaléia, insônia, irritabilidade e perda de libido. Nevinny- Stickel (1983), em um ensaio clínico cruzado entre tibolona e placebo, observou uma melhora significativa da tibolona nos sintomas de fogachos, cefaléia, insônia e fraqueza. Volpe et al (1986) em um estudo comparativo, analisaram a tibolona, placebo e outras cinco formas de TRH. Somente referiram que os fogachos reduziram significativamente com qualquer das seis formas de TRH, não apresentando resultados referentes aos outros sintomas climatéricos. Benedek- Jaszmann (1987) comparou os efeitos da tibolona com placebo sobre a sintomatologia climatérica em um estudo duplo-cego de 12 meses de duração. Houve superioridade significativa da tibolona na melhora dos sintomas de fogachos, suores, insônia, cansaço, irritabilidade e instabilidade emocional, não tendo sido encontrada diferença em relação ao placebo nos

sintomas de parestesia, artralgia, cefaléia, vertigem e tristeza. De Aloysio et al (1987), em um estudo controlado de 4 meses de duração, observaram o comportamento de vários sintomas, somente encontrando superioridade estatisticamente significativa da tibolona sobre placebo e controles no alívio de fogachos e suores. Crona et al (1988) relatam superioridade da tibolona em relação ao placebo no alívio de fogachos, insônia, fraqueza, palpitação, vertigens e lombalgia em estudo duplo- cego cruzado.

Ross et al (1995), em um artigo de revisão, analisam os estudos clínicos que avaliaram o efeito da tibolona sobre a sintomatologia climatérica e referem que o efeito desse esteróide sobre a libido fora pouco avaliado até então. Os resultados de três estudos randomizados controlados com placebo que avaliaram o efeito da tibolona sobre a libido existentes foram conflitantes. Kicovic et al (1982) observaram melhora da libido nas pacientes usuárias da tibolona, porém Nevinny- Stickel (1983) não constatou diferença sobre a libido das mulheres durante o tratamento com a tibolona. Já Palacios et al (1995) acompanharam 28 pacientes durante um ano, randomizadas entre placebo e tibolona, através de um questionário próprio para verificar as modificações referentes à libido. Concluíram que a tibolona foi eficaz na melhora da redução da libido referida pelas pacientes pós-menopáusicas. Rymer et al (1994) observaram, em um estudo não randomizado, que as mulheres usuárias de tibolona apresentavam melhora significativa dos sintomas de perda de libido, insatisfação sexual e dispareunia, quando comparadas com grupo de mulheres sem nenhum tratamento. Os efeitos da tibolona sobre os sintomas de dispareunia e redução de satisfação sexual somente haviam sido avaliados comparativamente até hoje nesse estudo de Rymer et al (1994).

No presente estudo foi observada uma modificação estatisticamente significativa nos parâmetros ditos “sexuais”, como aumento da libido, redução da dispareunia e maior satisfação sexual. Tal efeito provavelmente se deva à atividade androgênica da molécula da tibolona. De Visser et al (1984) observaram que a tibolona reestabelecia a atividade sexual de ratos castrados, demonstrando que o esteróide tem capacidade de estimular as áreas cerebrais envolvidas nessa resposta comportamental.

Um relato subjetivo de sensação de bem-estar descrito pelas pacientes em uso da tibolona pode ser devido à sua ação sobre os níveis de endorfinas. Os opióides centrais estão provavelmente envolvidos na patogênese dos fogachos e outros sintomas climatéricos (Casper et al, 1985). Genazzani et al (1987) estudaram o efeito da tibolona sobre os níveis circulantes de endorfinas em ratas e em mulheres pós-menopáusicas. Foi constatada uma elevação significativa nos níveis plasmáticos da β -endorfina e da β -lipotrofina com o uso da tibolona.

No que se refere aos níveis séricos de E_2 dos grupos de pacientes estudadas no presente trabalho, observou-se uma elevação pequena mas significativa com o uso da tibolona nos dois estudos. No ensaio controlado com placebo, o E_2 teve valores significativamente maiores do que os basais após 12 meses de tratamento com tibolona. No estudo de dois anos de duração, o valor médio do estradiol sérico após um ano de tratamento com tibolona se elevou a 17,8 pg/ml, nível semelhante ao alcançado após os 12 meses de tratamento no ensaio controlado (18,9 pg/ml). Entretanto, neste caso, a diferença em relação ao valor médio inicial só tornou-se estatisticamente significativa aos 18 meses de uso da tibolona.

Os efeitos da tibolona sobre os valores de E_2 sérico foram descritos em dois trabalhos com resultados discordantes entre si. De Aloysio et al (1987), em estudo controlado com placebo, avaliaram 35 pacientes após 4 meses de uso da tibolona e verificaram uma elevação significativa do estradiol sérico. Siseles et al (1995) não encontraram modificação no valor de E_2 após 6 meses de tratamento com tibolona em 13 pacientes. A discordância dos achados provavelmente se deva ao menor tamanho da amostra do estudo de Siseles. Como a variação do E_2 , apesar de significativa é pequena, exige uma maior amostra para sua detecção.

Foi observado no nosso estudo que a tibolona, comparada com o placebo, elevou significativamente o percentual das células vaginais superficiais após um ano de tratamento, o que traduz um efeito estrogênico exercido pela molécula da tibolona sobre a mucosa vaginal. Esse efeito da tibolona sobre o epitélio vaginal observado no nosso trabalho foi semelhante aos achados de quatro estudos descritos na literatura, apesar de não podermos comparar diretamente os resultados devido à diferença das metodologias empregadas. Punnonen et al (1984) acompanharam 69 mulheres usando tibolona por 3 meses em um ensaio não controlado multicêntrico. Os autores observaram uma elevação no valor de maturação (calculado a partir dos percentuais de células profundas, intermediárias e superficiais) das células do epitélio vaginal ao final do 1.º, 2.º e 3.º meses de tratamento comparativamente aos valores pré-tratamento, porém não submeteram os dados a qualquer análise estatística. De Aloysio et al (1987), ao compararem o tratamento com a tibolona ou com placebo durante 4 meses, somente referiram que houve uma leve melhora da atrofia vaginal que era presente no início do estudo no grupo da tibolona, sem apresentar os resultados ou análise estatística. Rymer et al (1994) avaliaram 100 pacientes

em um estudo não randomizado. Verificaram um aumento significativo no índice cariopictórico e no valor de maturação das células no grupo que usou tibolona por 2 anos, comparado a um grupo que não fez nenhum tratamento. Siseles et al (1995) igualmente relatam que o tratamento por seis meses com a tibolona ou com EC e medroxiprogesterona produziram uma tendência à maturação do epitélio vaginal, sem apresentar os resultados, no seu ensaio randomizado controlado. Sabe-se que a citologia hormonal vaginal é um método eficiente de se estabelecer o estado hormonal de uma paciente e de monitorar o efeito de um tratamento hormonal (Rymer et al, 1994). O efeito que a tibolona exerceu sobre a maturação das células epiteliais vaginais no presente estudo pode ser relacionado à elevação ocasionada nos níveis séricos de estradiol durante o tratamento. Da mesma maneira que a elevação do estradiol sérico, apesar de significativa, foi discreta, o efeito sobre a maturação celular vaginal também foi pequeno, apesar de significativo. Tais observações de caráter mais clínico, vem ao encontro dos achados do estudo farmacológico da molécula da tibolona por De Visser et al (1984), que caracterizou a tibolona como um esteróide de fraca atividade estrogênica.

O padrão de resposta das gonadotrofinas ao tratamento com a tibolona, observado no presente trabalho, diferiu entre elas. O FSH sérico diminuiu significativamente desde o 6º mês de tratamento com tibolona e permaneceu baixo até o final dos períodos experimentais nos dois ensaios. Já os níveis do LH não apresentaram variação significativa durante um ou dois anos de uso da tibolona (estudos 1 e 2). Uma possibilidade para que os níveis de LH não tenham se modificado durante o estudo é de que seus níveis basais não eram muito elevados. De toda a maneira, mesmo com uma estrogêniooterapia convencional o objetivo não é normalizar os níveis de gonadotrofinas, pois seria

necessário um nível de E₂ muito acima do nível suficiente para atingir os resultados clínicos desejados (Geola et al, 1980).

Uma redução significativa do FSH também foi observada por Cittadini et al (1982) em 30 pacientes após 6 semanas de uso da tibolona, e por Kicovic et al (1982), ao estudarem 16 pacientes após 4 meses de tratamento (ambos ensaios controlados com placebo). A inibição do FSH provavelmente seja resultado de retro-alimentação negativa exercida pela molécula da tibolona em nível hipofisário.

A estabilidade dos níveis do LH durante o uso da tibolona observada no nosso estudo também foi encontrada por De Aloysio et al (1987), em estudo de 35 mulheres usuárias de tibolona por 4 meses, quando também os níveis de FSH, T₄, e TSH não se alteraram. Por outro lado, Kicovic et al (1982) observaram uma redução pequena mas significativa do LH após 4 meses de tibolona.

Por haver um risco de ocorrência de ovulação na peri-menopausa, um estudo avaliou o efeito da tibolona sobre a ovulação. Baseado em níveis hormonais séricos e biópsias endometriais, Franchimont et al (1982) observaram o efeito do uso da tibolona (dose de 2,5 mg/d, durante os primeiros 21 dias do ciclo) em 16 mulheres com ciclos ovulatórios documentados anteriormente ao mês de uso da tibolona. Os autores concluíram que a tibolona inibe a ovulação de mulheres no menacme.

Os valores de TSH e T₄ permaneceram inalterados durante um ano de uso da tibolona. O comportamento do TSH e do T₄ durante o uso da tibolona também foi avaliado pelo estudo já citado de De Aloysio et al (1987), e por Abdalla et al (1986), que compararam os níveis basais de TSH, cortisol e T₄ de 7 usuárias de tibolona (com tempo médio de uso de 3 anos) com 6 pacientes controles. Não foi encontrada diferença nos

níveis de TSH, cortisol ou T₄ entre as pacientes. Esses dados chamam a atenção para a ausência de efeitos da tibolona sobre os outros eixos de regulação endócrina, em especial o tireoideano e adrenal.

Analisados em conjunto, os resultados dos exames de histeroscopia, de histologia endometrial e da espessura endometrial à u-s transvaginal, realizados no presente trabalho, nos permitem concluir que a tibolona não exerce efeito proliferativo em nível do endométrio. Os endométrios tiveram aspecto atrófico na histeroscopia durante o uso da tibolona, exceto em uma paciente, em que foi visualizado um pólipó endometrial (achado também verificado em duas das 11 pacientes do grupo placebo). A histeroscopia tem sido indicada como método de eleição para investigação endometrial por permitir uma visualização de toda a cavidade uterina e possibilitar a biópsia endometrial dirigida (Gimplerson et al , 1988). Karlsson et al (1994) referiram a superioridade da histeroscopia na avaliação endometrial, particularmente naquelas situações em que a espessura endometrial à ultra-sonografia transvaginal era igual ou superior a 0,8 cm e o material de curetagem revelava endométrio atrófico, quando então a histeroscopia permitia diagnosticar a presença de um pólipó endometrial ou de um mioma submucoso .

Ao analisarmos os resultados dos exames anatomopatológicos dos endométrios das pacientes que fizeram tratamento com a tibolona, tanto no ensaio clínico comparado com o placebo, como no ensaio não comparado, verificamos uma diferença em relação à maioria dos dados de literatura a este respeito. Observamos a presença do diagnóstico histológico de endométrio com características secretoras em 6 casos dentre o total das 29 amostras endometriais de pacientes que usaram a tibolona por um ou dois anos. Essas modificações secretoras no endométrio podem ser explicadas pela atividade progesteronal

da molécula da tibolona. É importante salientar que esses endométrios com aspecto secretor (secreção em geral incipiente e focal), não apresentavam uma característica de atividade proliferativa juntamente à secretora, ou seja, eram endométrios hipotróficos com secreção incipiente. As demais histologias endometriais após o uso da tibolona foram de atrofia ou material insuficiente em 21 casos, pólipos endometriais em 1 caso e endométrio fracamente proliferativo em um caso (após um ano de tibolona, sendo que no segundo ano de tratamento o endométrio desta paciente foi diagnosticado como hipotrófico com secreção inicial).

Estudos publicados desde 1954 sobre biópsias de endométrio em mulheres pós-menopáusicas têm descrito o problema em se obter tecido endometrial previamente ao uso de hormônios, e reconhecendo que em várias situações não é possível se obter material. Em um grande estudo de 1521 mulheres pós-menopáusicas sem tratamento hormonal, McBride (1954) não obteve material endometrial em curetagem uterina em 1315 mulheres (86%), o que tem sido interpretado como endométrio atrófico. Este achado foi confirmado em investigação de úteros intactos em necrópsia. A aceitação da correlação material insuficiente para diagnóstico - atrofia endometrial se torna mais fácil no caso de se obter material endometrial durante exame histeroscópico, onde se visualiza toda a cavidade endometrial previamente à biópsia.

Lindsay et al (1980) avaliaram o endométrio através de cureta de aspiração do tipo Vabra de vinte mulheres pós-menopáusicas usando tibolona por 12 a 24 meses. Em 17 pacientes não foi obtido material suficiente e em 3 pacientes o endométrio tinha aspecto de proliferação (sendo que em duas dessas a proliferação era inicial). Houve

sangramento vaginal em 3 pacientes, mas quando usaram a tibolona na dose de 5 mg/d. A curetagem realizada nessas pacientes foi normal.

Cittadini et al (1982) realizaram biópsia endometrial em 28 mulheres antes e após o uso de tibolona durante 6 semanas. Os autores observaram a mudança de padrão histológico em duas pacientes, que tinham endométrio atrófico pré-tratamento e proliferativo após 6 semanas, e as demais permaneceram com os diagnósticos iniciais inalterados (6 com material insuficiente, 3 com atrofia endometrial e 17 com endométrio proliferativo). Não houve sangramento vaginal neste grupo de mulheres estudadas durante a terapia.

Trévoux et al (1983) avaliaram o endométrio através de biópsia endometrial antes e após 3 meses de terapia com tibolona em 9 mulheres. Os achados histológicos endometriais pré-tratamento foram de atrofia em 7 e fraca proliferação em 2 pacientes. Após 3 meses de tibolona, 8 pacientes tinham endométrio atrófico e uma tinha endométrio fracamente proliferativo. Uma das 9 pacientes apresentou sangramento vaginal no 2º mês de terapia com tibolona. Os autores também avaliaram a ocorrência de sangramento em um estudo duplo-cego cruzado, comparado com placebo, de 29 mulheres usando tibolona durante 4 meses. A ocorrência de sangramento foi semelhante nos dois grupos: uma paciente em cada etapa de tratamento e duas outras nas duas etapas de tratamento (placebo e tibolona) sangraram.

Punnonen et al (1984) acompanharam 67 mulheres usuárias de tibolona durante 3 meses, realizando biópsia endometrial antes e após o período de tratamento. Foi constatada a mudança da histologia endometrial de 11 pacientes, que passaram de atrofia para fraca proliferação após 3 meses de tibolona, totalizando ao final da terapia, 54

endométrios atróficos e 13 fracamente proliferados. Neste estudo somente uma paciente apresentou sangramento uterino durante o uso da tibolona.

Volpe et al (1986) compararam diversas formas de TRH, entre elas a tibolona. Na investigação de endométrio inicial e após 6 meses de tratamento (por biópsia endometrial) não foi observada a mudança de padrão histológico em nenhuma das 20 pacientes.

De Aloysio et al (1987) observaram um comportamento semelhante em relação ao endométrio de 14 mulheres usando tibolona por 4 meses e grupo controle. O grupo da tibolona e grupo controle tinham ao início do estudo, respectivamente, endométrio atrófico em 12 e 21 pacientes e fracamente proliferativo em 2 e 3 pacientes. Após quatro meses, o grupo da tibolona tinha 10 endométrios atróficos e 4 fracamente proliferativos e as pacientes controle tinham atrofia endometrial em 19 delas e 5 pacientes com fraca proliferação endometrial. Foi relatada a ocorrência de sangramento em 11% das pacientes em uso da tibolona. Em um estudo também de curta duração (6 meses), Pinto Neto et al (1995) obtiveram material durante nove histeroscopias que revelaram 6 casos de endométrio atrófico ou insuficiente para diagnóstico, e 3 endométrios hipotróficos após o uso da tibolona, sendo que ocorreu sangramento uterino em 3 das 11 pacientes estudadas.

Genazzani et al (1991) reuniram dados de 31 pacientes em tratamento com tibolona entre 4 meses e 6 anos de duração. As biópsias endometriais foram feitas com cureta de Novak. Os diagnósticos histológicos foram material insuficiente ou endométrio atrófico em 28 pacientes, e fracamente proliferativo em outras 3. Houve uma paciente que teve endométrio fracamente proliferativo aos 2,5 anos e atrófico aos 3,5 anos de uso da tibolona.

Dadeszen et al (1994) relataram 3 casos de hiperplasia endometrial e 3 casos de adenocarcinoma de endométrio em pacientes usuárias de tibolona encaminhadas para investigação por apresentarem sangramento uterino. As 3 pacientes com adenocarcinoma haviam feito uso de outra TRH previamente, tendo uma delas utilizado estrogênio terapia isolada durante 15 anos. Os autores não fazem referência sobre qual tipo de avaliação endometrial foi realizada nas pacientes antes do início da terapia, e portanto fica duvidoso se as lesões já não existiriam previamente ao uso da tibolona. Os autores concluem que o achado desses três casos de carcinoma endometrial durante o uso de tibolona não é motivo para preocupação, mas a investigação endometrial é importante nos casos de sangramento uterino pós-menopáusicos durante a tibolona, principalmente se após os 3 meses iniciais de terapia.

Rymer et al (1994) avaliaram a ocorrência de sangramento em mulheres pós-menopáusicas (entre 6 e 36 meses após a última menstruação) em uso de tibolona por dois anos e grupo controle. Estatisticamente a ocorrência de sangramento nos dois grupos foi semelhante. Doze das 59 usuárias de tibolona e 5 das 56 do grupo controle apresentaram sangramento, sendo que 50% das 12 e 80% das 5 mulheres que sangraram estavam dentro de 6 a 12 meses do seu último período menstrual. Mais de 80% dos sangramentos ocorreu nos 3 primeiros meses de uso da tibolona.

No presente trabalho, a tibolona manteve sem sangramento uterino a quase totalidade das pacientes, durante o primeiro ou segundo ano de seu uso. Somente duas pacientes do total das 23 pacientes que usaram tibolona por um ou dois anos (estudo 1 e estudo 2) apresentaram um episódio isolado de sangramento uterino escasso (durante 1-2

dias em um caso ou 7 dias no outro caso) nos primeiros meses de tratamento. Esta taxa de 8,7% de ocorrência de sangramento é baixa, e pode se dever ao longo período pós-menopáusicas das pacientes do estudo. O sangramento uterino pode ser uma causa freqüente de interrupção da TRH, e em estudo de Okon et al (1996), apesar do sangramento não ter sido citado nos questionários como a principal preocupação durante a TRH, ele era indesejado por 70% das mulheres pós-menopáusicas.

A tibolona parece ser um avanço na TRH, mas deve ser indicada às pacientes apropriadas quando a amenorréia é um dos objetivos. Mulheres mais jovens, com menopausa mais recente, são mais propensas a apresentarem sangramento. Mesmo havendo sangramento, o que pode ocorrer nos primeiros meses em uma minoria dos casos, não há evidência de estímulo endometrial. Uma vez que o tratamento hormonal tenha se iniciado após uma avaliação endometrial com resultado normal, não há indicação para biópsia endometrial, exceto se o sangramento persistir.

A nossa avaliação endometrial inicial consistiu de ecografia transvaginal e teste da progesterona. Pansini et al (1992) relataram uma alta correlação da espessura endometrial normal medida pela ultra-sonografia transvaginal, resposta negativa ao teste da progesterona e ausência de hiperplasia ou adenocarcinoma à histologia endometrial em mulheres pós-menopáusicas, sugerindo que o uso combinado destes dois procedimentos é um método efetivo de avaliação endometrial em mulheres sem sangramento uterino.

O achado de que as espessuras endometriais medidas durante a ultra-sonografia transvaginal após um ou dois anos de tratamento com a tibolona não apresentaram modificações em relação aos valores do grupo placebo ou às medidas iniciais, está relacionado com a falta de estímulo endometrial proliferativo exercido pelo esteróide,

evidenciada pela análise histológica e à histeroscopia. A ultra-sonografia transvaginal permite um acesso à imagem uterina de melhor qualidade do que a ultra-sonografia pélvica, e por isso a medida da espessura endometrial feita durante o exame é tão sensível.

Em um estudo que avaliou a medida endometrial e a histologia de 283 mulheres pós-menopáusicas assintomáticas (sem sangramento), Osmer et al (1990) identificaram como 0,8 cm o limite normal da espessura endometrial de mulheres normais.

Nos casos em que há o sintoma de sangramento uterino pós-menopáusico, o limite máximo normal passa a ser de 0,5 cm de espessura endometrial, pois a histologia revela endométrio atrófico nesses casos (Goldstein et al, 1990; Granberg et al, 1991; Nasri et al, 1991).

O efeito da TRH combinada cíclica (estrogênio conjugado (EC) 0,625 mg diariamente, associado ao acetato de medroxiprogesterona (MPA) 5-10 mg por 10-13 dias no mês) ou contínua (EC 0,625 mg/d e MPA 2,5-5 mg/d) sobre a espessura endometrial foi avaliado em estudo de Lin et al (1991). As medidas endometriais das pacientes em TRH combinada contínua eram inferiores às das pacientes sob TRH combinada cíclica, provavelmente devido à ação continuada do progestogênio sobre o endométrio, impedindo o estímulo mitótico promovido pelo estrogênio. Por outro lado, Zalud et al (1993) verificaram que as pacientes que usavam TRH combinada contínua há mais de um ano (com EC 0,625 mg/d e MPA 2,5 mg/d) tinham espessura endometrial superior às pacientes pós-menopáusicas sem TRH.

Em relação à espessura endometrial durante o tratamento com a tibolona existe somente referência a um estudo na literatura. Meuwissen et al, (1995), verificaram a ocorrência de sangramento e as medidas de espessura endometrial através de ultra-

sonografia transvaginal após o uso de um estrogênio combinado com 3 tipos de esteróides (medroxiprogesterona, noretisterona ou tibolona) por 12 dias. Quando a espessura endometrial era igual ou superior a 0,5 cm foi observado que as três substâncias provocavam regressão na espessura, mas a tibolona somente provocou sangramento de privação em 50% das vezes, diferente da medroxiprogesterona e noretisterona, que levaram a sangramento em quase todos seus casos. Os autores concluem que uma atividade anti-proliferativa da tibolona pode induzir uma gradual diminuição do endométrio sem provocar sangramento.

Os dados do presente trabalho, juntamente com os da literatura, nos permitem concluir que a tibolona é uma hormonioterapia segura em relação aos seus efeitos sobre o endométrio. É importante a observação de que os endométrios apresentaram mais de um padrão histológico após o uso da tibolona, mesmo que o tratamento tenha sido o mesmo para todas as pacientes que não pertenciam ao grupo placebo. Tal achado provavelmente se deva à variabilidade individual de resposta a uma mesma dose de tibolona a nível de órgão-alvo, ou até aos níveis hormonais endógenos de cada paciente. Entretanto, apesar dos endométrios não terem todos as mesmas características, eles se dividiram entre atróficos, hipotróficos com secreção, e em um único caso, fracamente proliferativo. A ausência de efeito estimulatório endometrial é explicada pelos estudos de afinidades a receptores estrogênicos (RE) e receptores da progesterona (RP) da tibolona e seus metabólitos. A tibolona, o isômero 4-ene, e os metabólitos 3- α e 3- β - hidroxil têm baixa afinidade pelo receptor estrogênico. Por outro lado, a afinidade do isômero 4-ene ao RP é relativamente alta, inclusive superior à apresentada pela própria tibolona. Sabendo-se que os progestogênios, através de uma ação anti-estrogênica, inibem a síntese de RE (

portanto evitando a atividade estrogênica), pode-se explicar a falta da estimulação endometrial pela tibolona *in vivo* pela ação do seu isômero 4-ene. Isto é confirmado pelos resultados de estudos *in vitro* sobre os efeitos estrogênicos, antagonistas ao estrogênio e progestacionais da tibolona e seus metabólitos no endométrio. Neste estudo Markiewicz et al , (1990), usaram endométrio humano para a avaliação *in vitro* dos efeitos da tibolona e seus metabólitos. Foi evidenciada uma ação anti-estrogênica da tibolona e do isômero 4-ene, constatada pela habilidade em suprimir a elevação da $PGF_2\alpha$ provocada pelo E_2 no endométrio secretor, e em reduzir a taxa da mesma prostaglandina no endométrio proliferativo, a qual é normalmente estimulada pelo estrogênio endógeno. Tal ação anti-estrogênica, através de um efeito inibitório, se mostrou semelhante à exercida pela progesterona, não parecendo envolver competição pelo RE. Os efeitos progestacionais da tibolona e do isômero 4-ene foram demonstrados pelas suas capacidades em aumentar a atividade da 17β -estradiol-desidrogenase e em provocar acúmulo de glicogênio em endométrio proliferativo , quando se mostraram tão efetivos quanto a progesterona. Os efeitos estrogênicos dos metabólitos 3β e 3α -hidroxi foram demonstrados pela ação estimulatória sobre a $PGF_2\alpha$ em endométrio secretor. As ações estrogênicas e progestacionais dos metabólitos da tibolona estão em relativo acordo com as suas afinidades de ligação aos RE e RP, apesar de que essas ações também possam ser influenciadas por metabolismo intracelular no tecido endometrial. Tang et al (1993) demonstraram a conversão *in vitro* da tibolona para o seu isômero 4-ene a nível do tecido endometrial humano. Portanto, como o isômero 4-ene tem uma atividade progestacional ainda superior à da molécula da tibolona, provavelmente o efeito final do esteróide sobre o endométrio seja predominantemente progestacional, e por isso, sem ação proliferativa.

A observação das variações dos parâmetros do perfil lipídico tem importância quando se estuda os efeitos dos fármacos utilizados na TRH. Um dos benefícios da estrogênioterapia de reposição a longo prazo é a prevenção de patologia coronariana, e a estimativa é de que as modificações a nível de perfil lipídico (redução do colesterol total e LDL-c e elevação do HDL-c) representem cerca de 40% deste efeito benéfico (WHO, 1994). Sabe-se que o estrogênio, principalmente quando administrado por via oral, exerce uma modificação sobre o perfil lipídico, com elevação do HDL-c, e redução do colesterol total e do LDL-c. A elevação do HDL-c provocada pelo estrogênio se deve a um menor catabolismo, secundário à redução da enzima responsável pela degradação do HDL-c (lipase hepática). Por outro lado, o estrogênio conjugado usado na TRH promove uma elevação nos níveis de triglicéridios.

A tibolona, por se constituir em um esteróide com atividade mista (estrogênica, progestogênica e androgênica), também parece se comportar de maneira diversa das outras formas de TRH em relação ao metabolismo lipídico. No nosso ensaio clínico de um ano de tratamento com tibolona comparado com placebo encontramos reduções significativas de 28% no nível dos triglicéridios, de 28% no nível do VLDL-c e de 27% no nível de HDL-c em relação aos valores basais no grupo tibolona, enquanto os valores do colesterol e do LDL-c permaneceram inalterados. No grupo placebo não houve modificação em nenhum dos parâmetros do perfil lipídico. Após dois anos de tibolona as variações encontradas foram reduções significativas nos triglicéridios (24,3%), no VLDLc (24,9%) e no HDL-c (18,4%), e uma elevação significativa do LDL-c (25,8%) quando comparados com os seus valores basais, e uma tendência de elevação do colesterol total (aumento de 8%). Provavelmente as modificações sobre os parâmetros lipídicos sejam

exercidas pela tibolona via efeito androgênico da molécula. Os androgênios têm a característica de provocar redução do HDL-c, do VLDL-c e dos triglicerídios e elevação nos níveis de colesterol e de LDL-c (Tax, 1991). Está bem estabelecido que os androgênios sintéticos causam redução no HDL-c, bem como os progestogênios sintéticos derivados da nor-testosterona. Como tais progestogênios reduzem mais o HDL-c do que os derivados da 17-OH-progesterona, e os primeiros compostos são mais androgênicos que os últimos, sugere-se que a capacidade em diminuir o HDL-c de um esteróide exógeno esteja ligado à sua propriedade androgênica. Os mecanismos envolvidos seriam inibição da síntese da proteína componente do HDL (apolipoproteína A1) e elevação da lipase hepática (enzima que cataboliza o HDL-c). Uma elevação do LDL-c também é característica dos esteróides mais androgênicos, bem como redução de triglicerídios e de VLDL-c.

Crona et al (1983) em um estudo duplo-cego de curta duração (6 semanas), avaliaram o efeito da tibolona, comparada a placebo e valerato de estradiol em mulheres ooforectomizadas. Foi observada redução significativa de HDL-c e dos triglicerídios, e uma queda no VLDL-c sem significância estatística no grupo da tibolona.

Farish et al (1984) dosaram os parâmetros do perfil lipídico de 24 mulheres que vinham usando tibolona por 5 anos e confrontaram com as dosagens de um grupo misto de mulheres (18 tratadas com placebo e 6 sem tratamento). Constataram níveis de triglicerídios e de VLDL-c significativamente inferiores nas pacientes usuárias de tibolona e um nível de HDL-c 12% menor que o do outro grupo (mas sem diferença estatística). Neste estudo, além de o grupo controle ser heterogêneo, não foram apresentados os

valores basais de cada parâmetro, e portanto não foi feita a comparação entre valores iniciais e após o uso da tibolona.

Walker et al (1985), em ensaio duplo-cego controlado de 27 mulheres divididas entre tibolona ou placebo, observaram uma tendência à redução nos triglicerídios e elevação do LDL-c, e uma redução evidente do HDL-c. Nesse estudo as diferenças dos lipídios podem não ter sido detectadas em função do tamanho da amostra e do curto tempo de tratamento (3 meses).

Volpe et al (1986), ao compararem diversas formas de TRH e placebo, observaram os parâmetros lipídicos de 27 mulheres após 6 meses de tratamento com tibolona. Apesar de terem constatado uma redução no HDL-c e elevação do LDL-c, nenhum parâmetro do metabolismo lipídico se alterou significativamente durante o estudo.

De Aloysio et al (1987) avaliaram o perfil lipídico em ensaio comparativo de tibolona com grupo controle de 4 meses de duração. Ao final do estudo foi constatada uma redução significativa do HDL-c, dos triglicerídios e do colesterol, e uma elevação da β -lipoproteína, sugerindo um padrão misto do esteróide. Curiosamente este estudo não se referiu à avaliação do LDL-c.

Outro estudo em que os valores do LDL-c não aparecem é de Benedek-Jazsmann (1987), um ensaio duplo-cego comparativo entre tibolona e placebo durante um ano. Houve redução significativa do HDL-c e dos triglicerídios no grupo da tibolona.

Kloosterboer et al (1990) observaram as variações dos lipídios em um ensaio não controlado de 14 mulheres após 12 e 36 meses de uso da tibolona. Após 1 e 3 anos de tratamento houve redução significativa dos fosfolipídios totais, dos triglicerídios, dos fosfolipídios do HDL, e da apolipoproteína A1. O colesterol e o LDL-c não variaram ao

longo do estudo, e o HDL-c sofreu redução significativa aos 12 meses, retornando a valor semelhante ao basal aos 36 meses de tratamento. Neste estudo há possibilidade de fatores de confusão, uma vez que não há grupo controle. Também não há referência sobre os métodos de análises bioquímicas ao longo desses 3 anos do estudo. Além disso é surpreendente que a apolipoproteína A1 (a principal apolipoproteína do HDL) e os fosfolípidios do HDL se reduzam em 1 e 3 anos de tratamento e o HDL-c se eleve após 3 anos. Estes dois marcadores do HDL perfazem mais da metade da massa do HDL, e portanto são melhores marcadores da concentração do HDL do que o HDL-c. Tal reversão de lipoproteínas entre o primeiro e o terceiro ano de tratamento em resposta a um esteróide não é usual.

Rymer et al (1993), em estudo não randomizado, compararam 27 mulheres sintomáticas que usaram tibolona por 6 meses com 27 mulheres assintomáticas (controle), e observaram significativa redução do colesterol, triglicerídios HDL-c e lipoproteína (a) (Lp(a)).

Em outro estudo de 6 meses de duração, Farish et al (1995) acompanharam os efeitos da tibolona em 39 mulheres sobre níveis lipoproteicos. Não havia grupo controle e houve redução significativa da Lp(a), VLDL-c, triglicerídios e do HDL-c em relação aos valores basais.

Cagnacci et al (1997) observaram uma redução significativa no nível de triglicerídios, mas não verificaram qualquer modificação nos valores de HDL-c, colesterol total ou das apoproteínas A e B das 11 pacientes estudadas após 3 meses de uso da tibolona, em estudo de muito curta duração, pequena amostra e sem grupo controle.

As implicações clínicas dos efeitos da tibolona sobre o metabolismo lipídico e das lipoproteínas ainda são desconhecidas. Algumas modificações, como menores níveis de HDL-c, maiores de colesterol total e LDL-c, estão associadas com uma elevação no risco de doença coronariana, enquanto a redução dos triglicerídios possivelmente esteja relacionada com um menor risco cardiovascular (NIH Consensus Conference, 1993). Além disso, parece haver uma redução da Lp(a) (um marcador de risco coronariano) decorrente do uso da tibolona (Rymer et al, 1993; Farish et al, 1995). Existem ainda estudos recentes de fluxo arterial (Hardiman et al, 1991; Lehmann et al, 1994), indicando um possível efeito positivo da tibolona sobre este fator. Os parâmetros lipoproteína (a) e de fluxo arterial não foram utilizados no presente estudo.

Uma conclusão definitiva em relação à tibolona e ao padrão de risco cardiovascular só poderá ser alcançada após dados de grandes estudos controlados randomizados com uso do esteróide por longo prazo.

A glicemia em jejum não apresentou variação durante o uso da tibolona por um ou dois anos no nosso trabalho. Este dado havia sido pesquisado anteriormente em ensaio duplo-cego controlado com placebo de um ano de uso da tibolona por Benedek-Jazsmann (1987), com resultado semelhante ao por nós encontrado. Por outro lado Crona et al, (1983) verificaram elevação nos valores do teste de tolerância à glicose nas pacientes após 6 semanas de uso da tibolona, quando comparadas com grupo placebo ou usuárias de valerato de estradiol (E₂V). Em estudo de 3 meses de duração, Cagnacci et al (1997) observaram redução significativa no valor médio da glicemia em jejum das 11 pacientes tratadas com tibolona.

A tibolona parece exercer um efeito benéfico sobre a fibrinólise e coagulação, aumentando a AIII e o plasminogênio e reduzindo os níveis do fibrinogênio (Rymer et al,1993). A atividade da AIII protege contra a coagulação intravascular, e a perda desta proteção pode predispor à trombose.

No nosso estudo 1 os níveis da atividade da AIII se elevaram 10% no grupo da tibolona, não alcançando significância estatística, o que foi evidenciado aos dois anos de tratamento, no estudo 2, quando a AIII aumentou 24% em relação ao valor basal.

Parkin et al (1987) relataram as medidas da AIII de 11 pacientes que vinham usando tibolona por 5 a 6 anos. Apesar de não haver os dados basais, a AIII se mostrou significativamente elevada quando comparada com um grupo controle.

Outros dois estudos (Cortes-Prieto, 1987 e Van Wersch et al, 1994) também constataram alteração positiva sobre marcadores da fibrinólise com o uso da tibolona por 3 meses a 1 ano . Tais efeitos seriam esperados, segundo os autores, pela atividade androgênica do esteróide.

Um efeito benéfico da tibolona sobre a coagulação e fibrinólise poderá representar uma tendência a equilibrar o potencial efeito negativo sobre o sistema cardiovascular, causado principalmente pela redução no HDL-c. Entretanto é preciso se aguardar resultados de estudos de mais longo prazo para avaliar a exata repercussão clínica desses efeitos.

A osteoporose é um dos problemas de saúde pública da população de idade mais avançada. A cada ano, nos EUA a doença provoca 1,5 milhões de fraturas, com custos ao sistema de saúde da ordem de 10 bilhões de dólares. A mortalidade a curto prazo

provocada por uma fratura de quadril é de 10 a 20 %. Entre as pessoas sobreviventes, metade delas não consegue caminhar sem auxílio, e um quarto delas necessitam de assistência domiciliar prolongada. Mesmo as mulheres somente com fraturas vertebrais sofrem uma considerável morbidade, incluindo dor crônica, deformidade, perda de auto-estima, e depressão. Uma mulher branca de 50 anos de idade tem um risco de vir a sofrer uma ou mais fraturas por osteoporose ao longo de sua vida de 40 a 50% (Riggs, 1996).

O melhor preditor de risco de fratura é a massa óssea, e no período pós-menopáusico essa depende da quantidade de osso alcançada no pico de massa óssea e da sua subsequente perda. Desde a instalação da peri-menopausa e nos anos iniciais do período pós-menopáusico ocorre um aumento na remodelação óssea e um desequilíbrio entre resorção e formação óssea. Tal desequilíbrio resulta em uma perda acelerada primeiramente de osso trabecular. A deficiência estrogênica tem um papel definitivo nessa perda acelerada de osso. Vários estudos demonstraram que a reposição estrogênica pode evitar efetivamente a perda de osso trabecular e cortical ao reduzir a resorção óssea (Lindsay et al, 1976; Christiansen et al, 1980; Riis et al, 1987).

Considerando a relação custo-benefício no que tange às conseqüências da osteoporose, o manejo mais efetivo é sua prevenção. A TRH corresponde a uma das mais importantes medidas preventivas, apesar de, como descrito anteriormente, um número relativamente pequeno das mulheres pós-menopáusicas permanecer em tratamento por um período de tempo suficientemente longo para que a prevenção seja efetiva. Por isso estudamos o efeito da tibolona (que ao evitar o sangramento uterino, supostamente permita uma maior aderência das pacientes ao tratamento) sobre os ossos.

No nosso estudo, a tibolona se mostrou eficaz não só em prevenir a perda óssea das pacientes pós-menopáusicas, mas também em elevar significativamente a massa óssea trabecular e cortical em um ano (estudo 1) e em um e dois anos de tratamento (estudo 2) comparativamente aos valores basais. No estudo 1 o grupo placebo perdeu em um ano 1,8% da massa óssea na região lombar, 2,4% no colo do fêmur, 2,6% na área do triângulo de Ward e 1,5% no trocânter do fêmur, sendo todas essas reduções estatisticamente significativas. Durante esse mesmo período o grupo da tibolona apresentou ganhos significativos de massa óssea de 3,6% na coluna lombar, 1,5% no colo do fêmur, 1,7% na região de Ward e 2,7% no trocânter. Na observação do efeito da tibolona por dois anos sobre a DMO, as elevações significativas da massa óssea foram de 6,6% na região lombar, de 2% no colo do fêmur, de 3,6% na região de Ward e de 4,4% no trocânter em relação aos valores basais.

O primeiro estudo avaliando o efeito da tibolona sobre a densidade óssea foi de Lindsay, Hart e Kraszewski (1980), que descreveram os achados de um estudo duplo-cego de 2 anos de duração com o uso de tibolona ou placebo em mulheres pós-menopáusicas. O grupo placebo perdeu 3,6% de DMO ao ano no metacarpo (medido por absorciometria uni-fotônica- SPA), sendo que o grupo da tibolona manteve a DMO inalterada. Também foi observada uma redução significativa do cálcio urinário e sérico, fóstato e de hidroxiprolina urinária no grupo da tibolona. A região medida no metacarpo, por apresentar mais osso cortical, tem uma velocidade de remodelação mais lenta, e talvez por isso não tenha alterado sua densidade com a tibolona. Além disso, também existiam mais limitações de técnicas de medida de densidade óssea realizadas então.

Fogelman et al (1981) encontraram supressão significativa da atividade óssea em mulheres pós-menopáusicas com uso de tibolona por 38-41 meses comparadas com controles. Tal efeito foi medido pela retenção de bisfosfonados marcados, e foi semelhante ao encontrado com o uso de estrogênio-terapia. Não foi observada alteração nos parâmetros bioquímicos de FA, cálcio sérico ou hidroxiprolina/Cr.

Geusens et al (1991) estudaram o efeito da tibolona sobre a massa óssea de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose estabelecida. Em um estudo controlado com placebo por dois anos, 8 pacientes completaram o segundo ano de tibolona. O grupo placebo apresentou perda óssea de 2% ao ano na região lombar (medida pela densitometria óssea), e o grupo da tibolona aumentou a DMO lombar em 8% em dois anos de tratamento. A DMO do antebraço (medida por absorciometria uni-fotônica) não apresentou variação nos dois grupos. Isto também pode ser devido ao fato de que o osso cortical (ante-braço) tem atividade óssea mais lenta. Os parâmetros bioquímicos de Ca sérico, fósforo, FA e concentrações urinárias de Ca e hidroxiprolina corrigidas pela Cr não mostraram diferenças nos 2 grupos.

Rymer et al (1994) mostraram um efeito preventivo da tibolona medido por DMO nas regiões lombar e femural e por redução de marcadores bioquímicos em mulheres pós-menopáusicas recentes.

Lyritys et al (1995) avaliaram o uso da tibolona ou 1 g de cálcio por um ano em mulheres logo após serem submetidas à ooforectomia. As densidades foram medidas por absorciometria de fóton único. A DMO na diáfise do rádio diminuiu significativamente (12% em um ano) no grupo do cálcio, enquanto permaneceu inalterada no grupo da tibolona. No rádio distal (com mais osso trabecular), a redução da DMO no grupo do

cálcio em um ano foi de 15%, e a densidade se manteve estável no grupo da tibolona. Portanto, a tibolona se mostrou eficaz na manutenção óssea após ooforectomia, que parece produzir uma perda óssea mais acelerada do que a menopausa natural.

Bernig et al (1996) compararam o efeito de placebo com duas doses de tibolona (a dose usual de 2,5 mg/d e a metade desta) durante dois anos em mulheres pós-menopáusicas recentes. A DMO lombar (medida por tomografia computadorizada - menos precisa do que a densitometria óssea-) apresentou redução de 6,4% com placebo e elevações de 9,1% na dose de 2,5 mg e de 4% com 1,25 mg de tibolona após dois anos. A DMO do osso cortical no grupo placebo não variou em dois anos, enquanto no grupo da tibolona se elevou 5,5% na dose de 2,5 mg e 3,1% com a metade da dose). Ambos os grupos de tratamento com tibolona apresentaram níveis significativamente menores de FA e fósforo, e a redução das relações Ca/Cr e hidroxiprolina/Cr só foi significativa no grupo de 2,5 mg de tibolona. Apesar de avaliar mulheres pós-menopáusicas recentes, o estudo não faz referência sobre o efeito da dose menor de tibolona sobre a sintomatologia climatérica, mas concluem que a dose de 2,5 mg efetivamente evita a perda óssea pós-menopáusicas recente e que a dose de 1,25 mg pode preveni-la na maioria dos casos.

Bjarnason et al (1996) descrevem, em um artigo que suscitou editorial no periódico em que foi publicado, os efeitos também das duas doses diferentes de tibolona (2,5 e 1,25 mg) ou placebo durante dois anos em mulheres pós-menopáusicas tardias (média de idade entre 66 e 68 anos, com média de 20 anos de período pós-menopáusicas). Houve elevação da DMO lombar (medida por densitometria óssea) com a tibolona de 5,9% (dose de 1,25 mg) e de 5,1% (dose de 2,5 mg), enquanto no grupo placebo não houve variação significativa durante os dois anos. Já a DMO cortical (medida no

antebraço por absorciometria uni-fotônica) apresentou variações significativas, se elevando 2,2% (na dose menor) e 1,9% (na dose de 2,5 mg) nos grupos da tibolona e diminuindo 2,1% no grupo placebo. Os parâmetros bioquímicos de ressorção óssea e de formação óssea tiveram comportamento concordantes com os achados de densidade óssea. Uma explicação para o grupo placebo não ter perdido massa óssea nos dois anos desse estudo é de que, como são pacientes de idades mais avançadas, a presença de deformidades ou mesmo de fraturas vertebrais podem falsamente aumentar a massa óssea.

Os parâmetros bioquímicos do metabolismo ósseo no nosso ensaio duplo-cego também evidenciaram o efeito da tibolona em reduzir a atividade do osso. A fosfatase alcalina, um dos marcadores utilizados para avaliar a formação óssea, apresentava valores iniciais superiores no grupo da tibolona, comparado com o grupo placebo. Uma explicação para esse achado seria que o grupo da tibolona estivesse sob uma maior atividade óssea naquele momento do estudo. Foi observada uma redução significativa dos valores da fosfatase alcalina no grupo da tibolona desde o sexto mês de tratamento, enquanto permaneceu estável no grupo placebo. A fosfatase alcalina sérica é um marcador muito utilizado para avaliar a formação óssea, porém possui baixos índices de sensibilidade e especificidade. A FATR é um dos marcadores da ressorção óssea. Ela encontra-se elevada em pacientes submetidas à ooforectomia (Stepan et al, 1987) e em pacientes com osteoporose (Piedra et al, 1989) e normaliza com a TRH (Sisson de Castro et al, 1989). No presente estudo houve redução dos níveis de FATR após 6 e 12 meses de uso da tibolona, diferentemente do observado no grupo placebo, onde permaneceu inalterada durante o tratamento. Uma redução do fósforo sérico, um dos principais componentes da substância mineral óssea, durante o tratamento com a tibolona (semelhante à que ocorre

durante a estrogenerioterapia (Nordin et al, 1987)), também reforça a impressão de que o esteróide provocou uma diminuição na atividade de ressonância óssea.

Portanto, podemos concluir que a tibolona demonstrou um efeito positivo sobre a densidade óssea das mulheres pós-menopáusicas, não somente evitando uma perda óssea, mas também provocando elevações nas densidades de ossos trabecular e cortical durante o período do estudo. Logo, o tecido ósseo talvez seja um local onde a tibolona exerça sua atividade estrogênica e/ou androgênica, uma vez que ambas substâncias têm ações anti-ressortivas no tecido ósseo. Por outro lado, verificamos que as pacientes que fizeram uso do placebo apresentaram reduções nas suas massas ósseas, tanto em osso trabecular como cortical.

Conforme descrito no presente trabalho, a tolerância à tibolona foi boa , sendo que nenhuma do total das 23 pacientes que usaram a tibolona por 1 ou 2 anos abandonou o tratamento devido à ocorrência de qualquer efeito colateral. Não foi registrada sintomatologia de hiperandrogenismo em nenhuma ocasião. Os efeitos adversos relatados foram de sangramento uterino em 2 pacientes, sensibilidade mamária em outras duas, aumento de peso em 3 pacientes, edema de mãos e pés em duas, cefaléia em uma, e sensação de “inchaço” abdominal em outra paciente. . A baixa ocorrência de efeitos adversos com o uso da tibolona foi também descrita em estudos anteriores, como nos de De Aloysio et al (1987), Cittadini et al (1982) e Trévoux et al (1983). Da mesma maneira, tanto as pacientes que usaram placebo durante um ano, quanto as que receberam tibolona por um ano, não apresentaram elevação significativa de peso corporal, e portanto não apresentaram modificação no IMC no ensaio clínico duplo-cego. No estudo não comparado houve elevação pequena mas significativa dos valores médios do peso

corporal e do IMC após 1 ano de uso da tibolona, sendo que os valores desses dois parâmetros se mantiveram inalterados ao final do 2º ano de tratamento. Na literatura verifica-se uma certa controvérsia a respeito das modificações do peso corporal com o uso da tibolona. Berning et al (1996) observaram elevações significativas nos pesos dos 3 grupos de pacientes estudadas (placebo, tibolona na dose de 2,5 mg ou de 1,25 mg) durante dois anos do experimento, sendo que os três grupos apresentaram variações semelhantes entre si. Em estudo de curta duração (4 meses), De Aloysio et al (1987) não observaram elevação no IMC das pacientes em uso de tibolona. Ginsburg et al (1995) relataram suas experiências com tibolona, sem comparação com outro grupo de tratamento, e referindo que 11% das pacientes relataram aumento de peso (acima de 4Kg) durante a terapia.

Apesar de estudos (Nachtigall et al, 1979, The PEPI Trial, 1995) terem indicado que a reposição hormonal no climatério não está associada a acréscimos significativos de peso a longo prazo, as pacientes continuam preocupadas com qualquer possível ganho que venha a ocorrer após o início da TRH, sendo mais provável que elas o atribuam à própria terapia, e não ao processo de envelhecimento ou a mudanças em sua dieta ou em seu nível de atividade física.

Os níveis pressóricos se mantiveram estáveis em todas as pacientes com o uso da tibolona durante os períodos de seguimento, efeito também verificado nas pacientes do grupo placebo. Este achado em relação à estabilidade dos níveis de PA também haviam sido relatados por De Aloysio et al (1987) durante 4 meses de uso da tibolona e por Hardiman et al (1991), em um outro estudo de pequena duração. A observação de que a tibolona não interfere com os níveis pressóricos é importante, uma vez que outros tipos de

hormonioterapia utilizadas por via oral podem provocar uma elevação nos níveis da pressão arterial. Tal efeito de aumento de níveis pressóricos com o uso de estrogênio por via oral provavelmente se deva à uma elevação do substrato da renina durante o metabolismo de primeira passagem hepática, após a absorção oral do estrogênio (Crane et al, 1977; Pfeffer, 1978). O risco de um aumento na pressão arterial é maior com o uso de estrogênios sintéticos (devido a sua maior potência), mas pode ocorrer em cerca de 5% das mulheres em tratamento com estrogênios conjugados (Lobo, 1987).

Os parâmetros que utilizamos no presente estudo para avaliar a segurança da tibolona permaneceram inalterados durante o primeiro e segundo ano de tratamento. Os parâmetros de função hepática e renal e hematológicos se mantiveram estáveis durante o uso da tibolona nos dois estudos, o que está de acordo com os dados da literatura (Lindsay et al, 1980; Walker et al, 1985; e Cortes-Prieto, 1987). As análises dos citopatológicos do colo uterino e das mamografias, ambos realizados ao início e final do primeiro e segundo ano do estudo, revelaram que a tibolona não provocou qualquer modificação nesses parâmetros. Em relação à mamografia, apesar de não ter sido um dos parâmetros de comparação apontado nos objetivos iniciais, nos parece importante o relato de que a tibolona não provocou modificação a nível de densidade radiológica nas pacientes que utilizaram o esteróide por um ou dois anos. O aumento da densidade das mamas à mamografia é comum durante a estrogênio terapia (Marugg et al, 1995; Cyrlak et al, 1993), e é causado pelo estímulo do estrogênio sobre o tecido mamário. Provavelmente, na mama, a molécula da tibolona tenha ação preferencialmente anti-estrogênica. Tal observação é relevante, principalmente no momento atual, em que a TRH tem sido amplamente debatida em relação aos seus possíveis efeitos a longo prazo sobre a

incidência de câncer de mama (Colditz et al, 1995). Em estudo experimental Kloosterboer et al (1994) avaliaram os efeitos da tibolona sobre o crescimento de células de tumor mamário *in vitro* e sobre o crescimento de um indutor (modelo DMBA) de tumor mamário em ratos. Os autores concluíram que a tibolona provocou inibição da proliferação das células tumorais induzida pelo estrogênio, provavelmente através da sua ação progestacional. Em relação ao efeito da tibolona sobre o indutor de tumor mamário *in vivo*, no modelo terapêutico, a tibolona provocou uma inibição significativa do crescimento tumoral em 3 doses testadas, demonstrando um efeito semelhante ao do tamoxifen. No modelo profilático foi notada uma anulação quase completa do desenvolvimento tumoral. A ação de inibição do crescimento tumoral exercida pela tibolona pode ser atribuída às atividades androgênicas e progestogênicas da molécula, porque ambos esteróides são capazes de reduzir o crescimento tumoral em modelos DMBA (Dauvois et al, 1989; Kelly et al, 1979; Russo et al, 1986). Ginsburg et al (1995) relatam suas experiências com o uso da tibolona por 11 pacientes tratadas por câncer de mama. Não há referência aos estadiamentos dos tumores dessas pacientes, mas provavelmente devessem ser tumores iniciais, uma vez que foram submetidas à cirurgia e radioterapia, e portanto possivelmente submetidas à cirurgia conservadora. Os tratamentos para o câncer de mama havia sido feito de 3 meses a 14 anos antes do início do uso da tibolona. Das 11 pacientes somente 5 continuavam em uso da tibolona por 1, 1,5, 2, 3 e 4,5 anos. As demais pacientes interromperam a tibolona por sangramento uterino, aumento de peso e cefaléia, náusea, câncer da outra mama, e fogachos. Os autores chegaram a concluir que, depois do relato do estudo de Kloosterboer (1994), a tibolona não é contra-indicada para pacientes com câncer de mama. Essa conclusão nos parece um pouco

precipitada, uma vez baseada em estudos *in vitro* ou em animais, ou em estudo não controlado com número muito pequeno de pacientes.

Apesar de vários tipos de reposição hormonal já serem bem conhecidos, a TRH pode ainda ser aprimorada de várias maneiras. Com o objetivo de melhorar a aderência ao tratamento, o conhecimento dos potenciais riscos e benefícios são de grande importância, tanto para os médicos como para as pacientes. Formulações que sejam benéficas e minimizem riscos ou efeitos indesejados são objetivos evidentes. De acordo com os resultados do presente estudo, a tibolona parece ser uma boa opção de reposição hormonal eficaz e segura para um grande número de mulheres climatéricas pós-menopáusicas. De acordo com os dados disponíveis até o momento e considerando os achados obtidos neste trabalho, é possível que a tibolona não seja a melhor opção de TRH para aquelas mulheres com risco cardiovascular elevado. Ressaltamos a importância do conhecimento dos efeitos dos hormônios exógenos administrados durante o climatério, para que a terapia individualizada permita que os seus benefícios sejam usufruídos por um grande número de mulheres, ao mesmo tempo evitando que eventuais alterações negativas se traduzam em repercussões clínicas adversas.

CONCLUSÕES:

- 1- A tibolona mostrou eficácia significativamente superior ao placebo na melhora de sintomas de fogachos, insônia, artralgia, dispareunia, redução de libido, insatisfação sexual, palpitação e vertigem.
- 2- Os níveis de FSH sofreram redução com o uso da tibolona, evidenciando um efeito de retro-alimentação negativa do esteróide sobre a hipófise

- 3- Os níveis de estradiol sérico se elevaram pouco mas significativamente com o uso da tibolona, revelando sua fraca atividade estrogênica
- 4- A tibolona provocou uma elevação no percentual das células superficiais no epitélio vaginal, demonstrando um efeito estrogênico do esteróide sobre o tecido vaginal
- 5- A tibolona não provocou estimulação proliferativa endometrial, o que foi evidenciado pela manutenção das espessuras endometriais à u-s transvaginal, pelos aspectos de atrofia dos endométrios à histeroscopia e pela histologia endometrial, e portanto demonstrando ser um esteróide seguro a nível endometrial
- 6- Os diagnósticos histológicos endometriais após o uso da tibolona, atróficos ou basal insuficiente para diagnóstico em 70,4% dos casos, hipotróficos com secreção incipiente em 22,2% , pólipos endometriais em 3,7%, e fracamente proliferativo em 3,7% das vezes, demonstram uma provável ação predominantemente progestogênica sobre o tecido endometrial
- 7- A tibolona manteve 91.3% das pacientes pós-menopáusicas em amenorréia durante todo o período de duração do estudo, reforçando a impressão de que a molécula da tibolona não exerce proliferação endometrial
- 8- A glicemia em jejum permaneceu inalterada durante o uso da tibolona, sugerindo não haver perturbação sobre o metabolismo de carboidratos, ao menos em condições basais
- 9- A tibolona induziu um perfil lipídico desfavorável do ponto de vista de proteção cardiovascular: provocou reduções nos níveis do HDL-c, VLDL-c e

triglicerídios desde o 6º mês de tratamento nos dois ensaios clínicos. Além disso, o nível do LDL-c apresentou elevação significativa de 25,8% no segundo ano de uso da tibolona. Esses achados sugerem uma atividade androgênica do esteróide sobre esses parâmetros do perfil lipídico.

- 10- A tibolona provocou elevações na atividade da AIII no segundo ano de tratamento, demonstrando um efeito favorável exercido pela molécula sobre a coagulação sanguínea
- 11- A tibolona produziu elevação da DMO das pacientes que a utilizaram por um ou dois anos, demonstrando uma atividade anti-ressortiva semelhante àquela exercida pela estrogênio-terapia nas mulheres pós-menopáusicas, e portanto eficaz como prevenção da osteoporose pós-menopáusicas
- 12- A tibolona esteve associada a um reduzido número de efeitos adversos, não provocando modificações sobre os níveis de pressão arterial. O peso corporal e IMC não sofreram modificação significativa durante os 12 meses do estudo duplo-cego, mas apresentaram elevação média de 2,6% após 1 ano e mantendo-se após 2 anos de tratamento no estudo não comparado. Os parâmetros que avaliaram a segurança da tibolona se mantiveram inalterados durante o tratamento.

REFERÊNCIAS:

ABDALLA H.I., McKAY HART D., LINDSAY R., BEASTALL G.H. Organon OD 14 (Tibolone) and menopausal dynamic hormone profiles. *Maturitas*, 8:81-85, 1986.

ALBRIGHT F., SMITH P.H., RICHARDSON A .M. Postmenopausal osteoporosis its clinical features. *J. Am. Med. Assoc.*, 116:2465-2474, 1941.

ALLEN E. & DOISY E.A. The extraction and some properties of an ovarian hormone. *J. Am. Med. Assoc.*, 81:819, 1924.

BENEDEK-JAZSMANN L.J. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas*, suppl 1: 25-33, 1987.

BERNING B., KUIJK C.V., KUIPER J.W., COELINGH BENNINK H.J.T., KICOVIC P.M., FAUSER B.C.J.M. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone*, 19:395-399, 1996.

BJARNASON N.H., BJARNASON K., HAARBO J., ROSENQUIST C., CHRISTIANSEN C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81:2419-2422, 1996.

BORNER E. The Menopause. In: *Encyclopaedia of Obstetrics and Gynecology*. New York, Willian Wood, 1887.

BROOKS P.G. Pill formulations and their effects on lipid and carbohydrate metabolism. *J. Reprod. Med.*, 29(suppl):539-546, 1984.

BROWN-SEQUARD C.E. Des effets produits chez l'homme par des injections souscutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1:415-419, 1889.

CASPER R.F. & YEN S.S.C. Neuroendocrinology of menopausal flushes: na hypothesis of flush mechanism. *Clin. Endocrinol.*, 22:293-312, 1985.

CAULEY J.A ., CUMMINGS S.R., BLACK D.M. et al. Prevalence and determinants of estrogen replacement therapy in elderly women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 163:1438-1444, 1990.

CHRISTIANSEN C., CHRISTENSEN M.S., McNAIR P., HAGEN C., STOCKLUND K-E., TRANSBØL I. Prevention of early postmenopausal bone loss. Controlled 2-yearstudy in 315 normal females. *Eur. J. Clin. Invest.*, 10:273-279, 1980

CHROBAK R. Ueber einverleibung von eirstochsgewebe. Zblatt. Gynaekol., 20:521-524, 1896.

CITTADINI J., BEM J., BADANO A. R., DENARI H.J., QUIROGA S., MARCUS A. E., SCHLAEN I., FIGUEROA CASAS P.R.. The use of a new steroid (Org OD 14) in the climacteric syndrome. *Reproduction*, 6:69-79, 1982.

COLDITZ G.A. , HANKINSON S.E., HUNTER D.J., et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*,332:1589-1593, 1995.

CORTES-PRIETO J. Coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women treated with Org OD 14. *Maturitas. Suppl 1*: 67-72, 1987.

CRANE M.G., HARRIS J.J. Estrogens and hypertension: effect of discontinuing estrogens on blood pressure, exchangeable sodium, and the renin-aldosterone system. *Am. J. Med. Sciences*, 276:33-55, 1977.

CRONA N., SAMSIOE G., LINDBERG U.B., SILVERSTOLPE G. Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with estradiol valerate and placebo. *Maturitas*, 9:303-308, 1988.

CRONA N., SILFVERSTOLPE G., SAMSIOE G. A double-blind cross-over study on the effects of ORG OD 14 compared to oestradiol valerate and placebo on lipid and carbohydrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol.*, 102:451-455, 1983.

CYRLAK D., WONG C.H. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormonal replacement therapy. *A. J.R.*, 161:1177-1183, 1993.

DAUVOIS S., LI S., MARTEL C., LABRIE F. Inhibitory effect of androgens on DMBA-induced mammary carcinoma in the rat. *Br. Cancer Treat.*, 14:299-306, 1989.

DE ALOYSIO D., FABIANI A G., MAULONI M., BOTTIGLIONI F. Use of Org OD 14 for the treatment of climacteric complaints. *Maturitas*, suppl. 1:49-65, 1987.

DE VISSER J., COERT A., FEENSTRA H., VAN DER VIES J. Endocrinological studies with (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Drug Res.*, 9:1010-1017, 1984.

ETTINGER B., GOLDITCH I.M., FRIEDMAN G. Gynecological consequences of long-term unopposed estrogen replacement therapy. *Maturitas*, 10:271-282, 1988.

FARISH E., BARNES J.F., ROLTON H.Á., SPOWART K., FLETCHER C.D., HART D.M. Effects of tibolone on lipoprotein (a) and HDL subfractions. *Maturitas*, 20:215-219, 1995.

FARISH E., FLETCHER C.D., HART D.M., LINDSAY R., LEGGATE J. Org OD 14: long-term effects on serum lipoproteins. *Maturitas*, 6:297-299, 1984.

FERGUSON K.J., CURTIS H., JOHNSON S. Estrogen replacement therapy: A survey of women's knowledge and attitudes. *Arch. Intern. Med.*, 149:133-136, 1989.

FOGELMAN I., BESSENT R.G., SMITH M.L., HART D.M., LINDSAY R. Assessment of synthetic steroid (Org OD 14): effect on skeletal metabolism by 24 h whole-body retention of diphosphonate. *Maturitas*, 3:265-269, 1981.

FOTHERBY K. Metabolism of synthetic steroids by animals and man. *Acta Endocrinol.*, 185(suppl.):119-147, 1974.

FRANCHIMONT P., FRANCHI F., LUISI M., KICOVIC P.M. Ovulation-inhibiting properties of Org OD 14. *Reproduction*, 6:61-67, 1982.

FRIEDEWALD W.T., LEVY R.I., FREDERIKSON D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 18:499-502, 1972.

GARROW J.S. & WEBSTER J. Quetelet index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int. J. Obes.*, 9:147-153, 1985.

GEIST S.H. & SPIELMAN F. The therapeutic value of amniotin in the menopause. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 23:697-700, 1932.

GENAZZANI AR., BENEDEK-JAZSMANN L.J., HART D.M., ANDOLSEK L., KICOVIC P.M., TAX L. Org OD 14 and the endometrium. *Maturitas*, 13:243-251, 1991.

GENAZZANI AR., PETRAGLIA F., FACCHINETTI F. et al. Steroid replacement treatment increases beta-endorphin and beta-lipotropin plasma levels in postmenopausal women. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 26:153-159, 1988.

GENAZZANI AR., PETRAGLIA F., FACCHINETTI F., GENAZZANI AD., BERGAMASCHI M., GRASSO A, VOLPE . Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral β -endorphin in castrated rats and postmenopausal women. *Maturitas (suppl 1)*:35-48, 1987.

GEOLA F.L., FRUMAR AM., TATARYN I.V., LU K.H., HERSCHMAN J.L., EGGENA P., SAMBHI M.P., JUDD H.L. Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:620-625, 1980.

GERHARDS E., HECKER W., HITZE H. et al . Zum Stoffwechsel von Norethisteron und dl-sowie d-Norgestrel beim Menschen. *Acta Endocrinol.*, 68:219-248, 1971.

GEUSENS P., DEQUEKER J., GIELEN J., SCHOT L.P.C. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. *Maturitas*, 13:155-162, 1991.

GIMPLESON R.J. & RAPPOLD H.O. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158:489-92, 1988.

GINSBURG J., PRELEVIC G., BUTLER D., OKOLO S. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas*, 21:71-76, 1995.

GOLDSTEIN S.R., NACHTIGALL M., SNYDER J.R., NACHTIGALL M. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 163:119-123, 1990.

GRANBERG S., WIKLAND M., KARLSSON B., NORSTRÖM A, FRIBERG L. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 164:47-52, 1991.

GREENBLATT R.B. A modern approach to the perimenopausal years. In *New developments in biosciences*, vol 2 (Berlin, New York: Walter de Gruyter), 1986, pp 3-8.

HAHN R.G. Compliance considerations with estrogen replacement: withdrawal bleeding and other factors. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 161:1854-1858, 1989.

HAHN R.G., NACHTIGALL R.D., DAVIES T.C. Compliance difficulties with progestin-supplemented estrogen replacement therapy. *J. Fam. Pract.*, 18:411-414, 1984.

HAMMOND C.B. & MAXSON W.S. Current status of estrogen therapy for the menopause. *Fertil. Steril.*, 37:5-25, 1982

HARDIMAN P., NIHOYANNOPOULOS P., KICOVIC P., GINSBURG J. Cardiovascular effects of Org OD 14- a new steroidal therapy for climacteris symptoms. *Maturitas*, 13:235-242, 1991.

HERSHBERGER L.G., SHIPLEY E.G., MEYER R.K. Myotropic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by the modified levator ani muscle method. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 83:175-180, 1953.

JELINEK J., KAPPEN A, SCHÖNBAUM E. et al. A primate model of human postmenopausal hot flushes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59:1224-1228, 1984.

KARLSSON B., GRANBERG S., HELLBERG P., WIKLAND M. Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathologic endometrial lesions in women with postmenopausal bleeding. *J. Ultrasound Med.*, 13:757-762, 1994.

KELLY P.A, ASSELIN J., TURCOT-LEMAY L., LABRIE F., RAYNAUD J-P. Effects of progesterone and R2323 on the development of dimethylbenzanthracene-induced mammary tumor. *Eur. J. Cancer*, 15:1243-1251, 1979.

KICOVIC P.M., CORTES-PRIETO J., LUISI M., MILOJEVIC S., FRANCHI F. Placebo-controlled cross-over study of the effects of Org OD 14 in menopausal women. *Reproduction*, 6:81-91, 1982.

KLOOSTERBOER H.J., BENEDEK-JAZSMANN, KICOVIC P.M. Long-term effects of Org OD 14 on lipid metabolism in post-menopausal women. *Maturitas*, 12:37-42, 1990.

KLOOSTERBOER H.J., SCHOONEN W.G.E.J., DECKERS G.H., KLIJN J.G.M. Effects of progestagens and Org OD 14 *in vitro* and *in vivo* tumor models. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.*, 49:311-318, 1994.

KUPPERMAN H.S. , BLATT M.H., WEISBADER H., FILLER W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparation by the menopausal and amenorrhea indices. *J. Clin. Endocrinol.*, 6:688-703, 1953.

LAQUEUR E., HART P.C., JONGH SE D.E., WIJSENBEK J.Á. Over de bereiding, de chemische en farmacologische eigenschappen van het hormoon van den oestriscen cyclus. Verslagen van de Koninklijke Akademie van Wetenschappen, afd. Natuurkunde, 34:1270-1280, 1925.

LAU K-H.W., ONISHI T., WERGEDAL J.E., SINGER F.R., BAYLINK D.J. Characterization and assay of tartrate-resistant acid phosphatase activity in serum: potential use to assess bone resorption. Clin. Chem., 33:458-462, 1987.

LIN M.C., GOSINK B.B., WOLF S.I., FELDESMAN M.R., STUENKEL C.A, BRALY P.S., PRETORIUS D.H. Endometrial thickness after menopause: effect of hormone replacement. Radiology, 180:427-432, 1991.

LINDSAY R., AITKEN J.M., ANDERSON J.B., HART M.D., MacDONALD E.B., CLARK AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Lancet, 1:1038, 1976.

LINDASY R., HART D.M., KRASZEWSKI . Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. Br. Med. J., 280:1207-1209, 1980.

LOBO R.A. Absortion and metabolic effects of different types of estrogens and progestogens. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 14:143-168, 1987.

LYRITIS G.P., KARPATIOS S., BASDEKIS K., GREGORIOU O ., KATOSTARAS T., PASPATI I., STAMATOPOULOS T., SIAMPALIOTI G., LYRITIS P.G. Prevention of post-oophorectomy bone loss with tibolone. *Maturitas*, 22:247-253, 1995.

MARKIEWICZ L. & GURPIDE E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD 14) and its metabolites on human endometrium. *J. Steroid. Biochem.*, 35:535-541, 1990.

MARANON G. *The Climacteric- the Critical Age-*. St. Lousi, Mosby, 1929.

MARUGG C., VAN DER MOOREN M.J., Mammography with or without hormonal replacement therapy. *Eur. Menopause J.*, 2(3):27-30,1995.

MEUWISSEN J.H.J.M., WIEGERINCK M.A .H.M., HAVERKORN M.J. Regression of endometrial thickness in combination with reduced withdrawal bleeding as a progestational effect of tibolone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy. *Maturitas*, 21:121-125, 1995.

NACHTIGALL L.E., NACHTIGALL R.H., NACHTIGALL R.O . et al. Estrogen replacement therapy II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet. Gynecol.*, 54:74-79, 1979.

NASRI M.N., SHEPHERD J.H., SETCHELL M.E., LOWE D.G., CHARD T. The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* , 98:470-475, 1991.

NEVINNY-STICKEL J. Double-blind cross over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. *Arch. Gynecol.*, 234:27-31, 1983.

N.I.H. CONSENSUS CONFERENCE. Triglyceride, high-density lipoprotein and coronary heart disease. *J. Am. Med. Assoc.*, 269:505-510, 1993

NORDIN B.E.C., POLLEY K.J. Metabolic consequences of Menopause. A cross-sectional, longitudinal, and intervention study on 557 normal postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.*, 41:s1-s59,1988.

O'DOWD M.J. & PHILIPP E.E. The Menopause. In *The History of Obstetrics and Gynaenology*. Parthenon Publishing Group Limited, 1994, pp 317-328.

OKON M.A. , LEE S., LI T.C. A study to examine women's knowledge, perception and acceptability of hormone replacement therapy. *Eur. Menopause J*, 2:47-52, 1996.

OSMERS R., VOLKSEN M., SCHAUER . Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma ? Lancet, 335:1569-1571, 1990.

PANSINI F., DE PAOLI D., SERRA M.M., CAMPOBASSO C., LEVATO F., GIULINI D. Combined use of progesterone challenge test and endometrium thickness evaluated by ultrasonography in the preventive management of postmenopausal women. Gynecol. Obstet. Invest., 34:237-239, 1991.

PARKIN D.E., SMITH D., AZZAWI F.A, LINDSAY R., HART D.M. Effects of long-term ORG OD 14 administration on blood coagulation in climacteric women. Maturitas, 9:95-101, 1987.

PFEFFER, R.I. Estrogen use, hypertension and stroke in postmenopausal women. J. Chron. Dis., 31:389-98, 1978.

PIEDRA C., TORRES R.L., RAPADO A . et al. Serum tartrate resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis. Calcif. Tissue Int., 45:58-61, 1989.

PINTO-NETO A .M., PEDRO A . O ., COSTA-PAIVA L., LANE E. The use of Org OD 14 in the treatment of climacteric syndrome: effects on synthomathology, lipid profile and endometrium. Reprod. Climat., 10(4):180-182,1995.

PUNNONEN R., LIUKKO P., CORTES-PRIETO J., EYDAM F., MILOJEVIC S., TRÉVOUX R., CHRYSSIKOPOULOS E., FRANCHI F., LUISI M., KICOVIC P.M. Multicentre study of Org OD 14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in post-menopausal and oophorectomized women. *Maturitas*, 5:281-286, 1984.

RAVNIKAR V.A. Compliance with hormone therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156:1332-1334, 1987.

RIGGS B.L. Editorial: Tibolone as an alternative to estrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81: 2417-2418, 1996.

RIIS B.J., THOMSEN K., STRØM V., CHRISTIANSEN C. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156:61-65, 1987

ROSS L.A ., ALDER E.M. Tibolone and climacteric symptoms. *Maturitas*, 21:127-136, 1995.

RUSSO I.H., POKORZYNSKI T., RUSSO J. Contraceptives as hormone-preventive agents in mammary carcinogenesis. *Proceedings of AACR* 27, 230, 1986.

RYAN P.J., HARRISON R., BLAKE G.M. Compliance with hormone replacement therapy after screening for postmenopausal osteoporosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 99:325-328, 1992.

RYMER J., CHAPMAN M.G., FOGELMAN I. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int.*, 4:314-319, 1994.

RYMER J., CHAPMAN M.G., FOGELMAN I., WILSON P.O .G. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas*, 18:127-133, 1994.

RYMER J., CROOK D., SIDHU M., CHAPMAN M., STEVENSON J.C. Effects of tibolone on serum concentration of lipoprotein (a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol.*, 128:259-262, 1993.

RYMER J., FOGELMAN I., CHAPMAN M.G. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 101:53-56, 1994.

SAMSIOE G.N. & MATTSSON L-A . Regimens for Today and the Future. In *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*, ed Rogerio A Lobo, Raven Press, Ltd., New York, 1994, pp 421-426.

SCHIFT L., KOMOROV V., SELA H., CRAMENR D. et al . Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil. Steril.*, 37:79-82, 1982.

SETHI K., PITKIN J. HRT uptake and compliance. *Eur. Menopause J.*, 4:33-34, 1995.

SISELES N.O . HALPERIN H., BENENCIA H.J., BERG G., PILNIK S., MESCH V., ARRIGHI B., WIKINSKI R.W.W. A comparative study of two hormone replacement therapy on safety and efficacy variables. *Maturitas*, 21:201-210, 1995.

SISSON DE CASTRO J.A ., PEACOCK M., McCLINTOCK R., JOHNSTON Jr C.C. Plasma tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) as a marker of bone resorption. *J. Bone Min. Res.*, 4/supl. 1: S171, 1989.

SMITH D.C., PRENTICE R., THOMPSON D. et al . Association of exogenous estrogens and endometrial cancer. *N. Engl. J. Med.*, 293:1164, 1975.

STEPAN J.J., POSPICHAL J., PRESL J. et al. Bone loss and biochemical indices of bone remodelling in surgically induced postmenopausal women. *Bone*, 8:279-284, 1987.

STUMPF P.G. Pharmacokinetics of estrogen. *Obstet. Gynecol.*, 75:9s-14s, 1990.

TANG B., MARKIEWICZ L., KLOOSTERBOER H.J., GURPID E. Human endometrial 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic

estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 45(5):345-351, 1993.

TAX L., GOORISSEN E.M., KICOVIC P.M. Clinical profile of Org OD 14. *Maturitas*, suppl 1:3-13, 1987.

TAX L. Hormone replacement therapy? Livial (Org OD 14), a new possibility. In: Schönbaum E (ed): *The climacteric hot flush. Progress in basic and clinical pharmacology.* Basel, Karger, 1991, vol 6, pp 143-159.

THE PEPI TRIAL - POSTMENOPAUSAL ESTROGEN/PROGESTIN INTERVENTIONS TRIAL. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *J.A.M.A.*, 273(3):199-208, 1995.

TRÉVOUX R., DIEULANGARD P., BLUM A Efficacy and safety of Org OD 14 in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas*, 5:89-96, 1983.

UTIAN W.H. Overview on menopause. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156:1280-1283, 1987.

VAN DER VIES J. Pharmacological studies with (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Maturitas*, suppl 1: 15-24, 1987.

VAN WERSCH J.W.J., UBACHS J.M.H., VAN DEN ENDE A, NAV E.N.K. The effect of two regimens of hormone replacement therapy on the haemostatic profile in postmenopausal women. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 32:449-453, 1994.

VOLPE A ., FACCHINETTI F., GRASSO A .,PETRAGLIA F., CAMPANINI D., GENAZZANI A .R. Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in postmenopausal women. *Maturitas*, 8:327-334, 1986.

VON DADELSZEN P., GILLMER M.D.G., GRAY M.D., McEWAN H.P., PYPER R.J.D., ROLLASON T.P., WRIGHT A. Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma during tibolone (Livial) therapy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 101:158-161, 1994.

WALKER I.D., DAVIDSON J.F., RICHARDS A ., YATES R., McEWAN H.P. The effect of the synthetic steroid ORG OD 14 on fibrinolysis and blood lipids in postmenopausal women. *Thromb. Haemost.*, 53:303-305, 1985.

WALLACE W.A ., PRICE V.H., ELLIOT C.A . et al. Hormone replacement therapy acceptability to Nottingham postmenopausal women with a risk factor for osteoporosis. *J. R. Soc. Med.*, 83:699-701, 1990.

WHITEHEAD M.I. Prevention of endometrial abnormalities. In Greenblatt RB (ed): *A Modern Approach to the Perimenopausal Years*. Berlin, de Gruyter, 1986.

- WHITEHEAD M.I., TOWNSEND P.T., PRYSE-DAVIES J. et al . Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N. Engl. J. Med.*, 305:1599, 1981.
- WILSON R.A. *Feminine Forever*. London:W H Allen, 1966.
- W.H.O . SCIENTIFIC GROUP ON RESEARCH ON THE MENOPAUSE IN THE 1990s. 1994: GENEVA, SWITZERLAND.
- ZALEL Y., TEPPER R., COHEN I., GOLDBERGER S., BEYTH Y. Clinical significance of endometrial fluid collections in asymptomatic postmenopausal women. *J. Ultrasound Med.*, 15:513-515, 1996.
- ZALUD I., CONWAY C., SCHULMAN H., TRINCA D. Endometrial and myometrial thickness and uterine blood flow in postmenopausal women: The influence of hormonal replacement therapy and age. *J. Ultrasound Med.*, 12:737-741, 1993.
- ZIEL H. & FINKLE W. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N. Engl. J. Med.* , 293:1167, 1975.

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO PARA AS PACIENTES DO ESTUDO UM

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR NO ESTUDO DE TRATAMENTO DO CLIMATÉRIO

Nosso Ambulatório está estudando a melhor maneira de tratar as mulheres que sofrem com os problemas da falta dos hormônios femininos no período de vida próximo da menopausa (parada das menstruações perto dos 50 anos). Apesar da menopausa ocorrer em todas as mulheres os problemas não afetam a todas e também não ocorrem sempre com a mesma gravidade. Por isso, algumas pessoas podem receber tratamento sem precisar e outras não receberem tratamento suficiente.

Muitos medicamentos são usados nas mulheres climatéricas, mas os seus benefícios e problemas somente podem ser bem avaliados quando são estudados sem se saber o nome e a dose do medicamento, como nesses estudo.

Metade do grupo receberá um medicamento placebo (sem efeito farmacológico).

Os medicamentos lhe serão fornecidos de graça por um ano para tomar diariamente.

Nossos(as) médicos(as) e enfermeiras estarão lhe acompanhando regularmente de maneira facilitada e controlando com exames médicos e de laboratório.

Caso haja efeitos indesejáveis como aumento de peso, inchume, mamas dolorosas, pressão alta ou sangramento vaginal que não possam ser tolerados, os medicamentos

serão suspensos e esses efeitos resolvidos. Caso você queira, por qualquer razão, você poderá desistir de participar do estudo sem deixar de ser atendida no Ambulatório.

Caso tenha qualquer dúvida ou pergunta fique à vontade para fazê-las antes de decidir se aceita participar do nosso estudo.

Declaro que estou ciente do exposto acima e que concordo em participar do estudo.

Nome e assinatura.

ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO PARA AS PACIENTES DO ESTUDO DOIS

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR NO ESTUDO DE TRATAMENTO DO CLIMATÉRIO

Nosso Ambulatório está estudando a melhor maneira de tratar as mulheres que sofrem com os problemas da falta dos hormônios femininos no período de vida próximo da menopausa (parada das menstruações perto dos 50 anos). Apesar da menopausa ocorrer em todas as mulheres os problemas não afetam a todas e também não ocorrem sempre com a mesma gravidade. Por isso, algumas pessoas podem receber tratamento sem precisar e outras não receberem tratamento suficiente.

Muitos medicamentos são usados nas mulheres climatéricas, mas os seus benefícios e problemas somente podem ser bem avaliados quando são estudados sem se saber o nome e a dose do medicamento, como nesses estudo.

Os medicamentos lhe serão fornecidos de graça por um ou dois anos para tomar diariamente.

Nossos(as) médicos(as) e enfermeiras estarão lhe acompanhando regularmente de maneira facilitada e controlando com exames médicos e de laboratório.

Caso haja efeitos indesejáveis como aumento de peso, inchume, mamas dolorosas, pressão alta ou sangramento vaginal que não possam ser tolerados, os medicamentos serão suspensos e esses efeitos resolvidos. Caso você queira, por qualquer razão, você poderá desistir de participar do estudo sem deixar de ser atendida no Ambulatório.

Caso tenha qualquer dúvida ou pergunta fique à vontade para fazê-las antes de decidir se aceita participar do nosso estudo.

Declaro que estou ciente do exposto acima e que concordo em participar do estudo.

Nome e assinatura.

ANEXO 3: ESTUDO HISTOLÓGICO DE AMOSTRAS ENDOMETRIAIS DE PACIENTES DURANTE O USO DA TIBOLONA.



Ilustração 3.1 : Microfotografia do endométrio da paciente nº 21, após 1 ano de tratamento com tibolona, onde pode ser observada atrofia endometrial, com uma marcada dilatação cística da glândula, que contém material mucóide na luz. Epitélio endometrial com uma camada celular (HE 100 x).

Diagnóstico histológico de endométrio atrófico

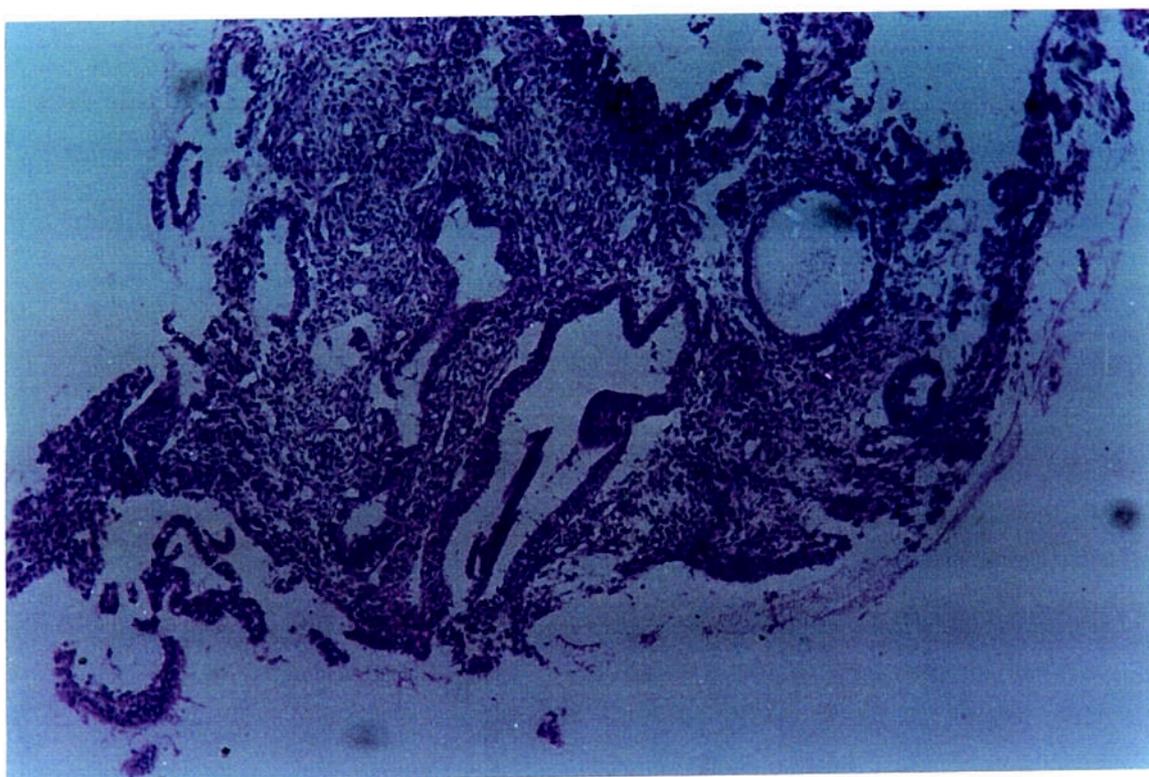


Ilustração 3.2 : 2- Microfotografia do endométrio da paciente nº 12 após 2 anos de tratamento com tibolona, onde se vê endométrio com glândulas mais escassas, por vezes dilatadas e epitélio endometrial com vacuolização infranuclear incipiente. O estroma acompanha o aspecto do endométrio, mostrando-se discretamente edematoso e com células inflamatórias (HE 100x). Diagnóstico histológico de endométrio hipotrófico com secreção incipiente.

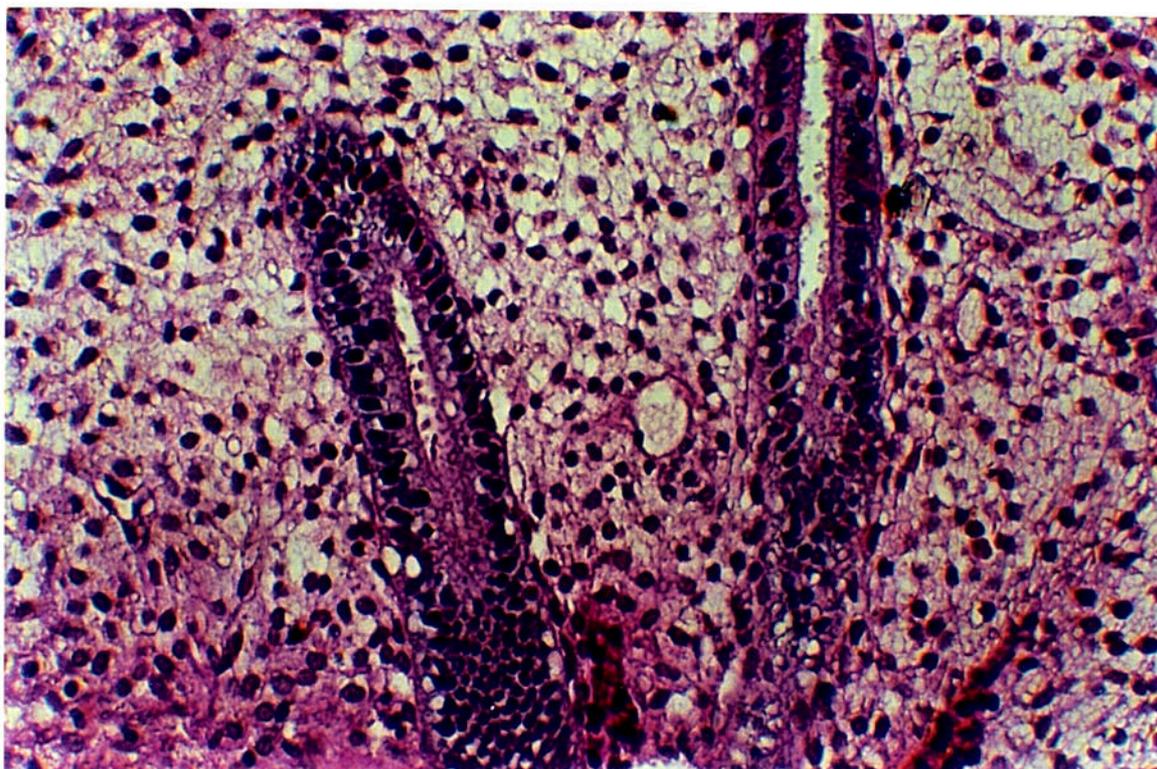


Ilustração 3.3 : Microfotografia do endométrio da paciente nº 38 após 2 anos de tratamento com tibolona, onde pode observar-se com maior detalhe as glândulas endometriais com secreção incipiente com vacuolização infra basal nuclear nas células epiteliais. O estroma acompanha o aspecto do endométrio e está constituído por células com citoplasma amplo. Vê-se vasodilatação capilar entre as células (HE 400 x). Diagnóstico histológico de endométrio hipotrófico com secreção incipiente