

Terapêutica Com Tibolona em Mulheres Diabéticas na Pós-Menopausa: Parâmetros Clínicos e Laboratoriais de Segurança

artigo original

RESUMO

Objetivo: determinar o perfil de segurança clínico-laboratorial da terapia com tibolona em mulheres portadoras de diabetes mellitus não-insulinodependente (DMNID). **Método:** estudo prospectivo, longitudinal, aberto e controlado envolvendo 24 mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID, tratadas seqüencialmente com placebo (6 meses) e tibolona 2,5mg/dia (6 meses). Parâmetros clínicos, antropométricos, bioquímicos, hormonais e ultra-sonográficos foram avaliados no período basal, após 6 (tempo 1) e 12 meses de acompanhamento (tempo 2). Análise estatística foi realizada utilizando-se ANOVA para medidas repetidas, com nível de significância 5%. **Resultados:** efeitos colaterais surgiram apenas durante uso da tibolona (cefaléia e mastalgia em 8,3% e sangramento genital em 16,6%). Houve diminuição significativa dos sintomas climatéricos avaliados através do índice de Blatt-Kuperman [$22,2 \pm 7,1$ (basal) vs. $13,6 \pm 6,7$ (tempo 1) vs. $3,1 \pm 3,3$ (tempo 2); $p < 0,0001$]. Após uso da tibolona, evidenciamos reduções significativas no percentual de gordura corporal, pressão arterial diastólica, níveis de transaminases, triglicérides e HDL-colesterol. Não houve variações significativas na pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, índice de massa corporal, relação cintura/quadril, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, uréia, colesterol total e LDL-colesterol. A avaliação ultra-sonográfica não revelou variações significativas do volume uterino e espessura endometrial. **Conclusão:** o tratamento com tibolona em curto prazo mostrou bom perfil de segurança clínico-laboratorial em pacientes na pós-menopausa portadoras de DMNID. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:433-440)

Descritores: Diabetes mellitus não-insulinodependente; Tibolona; Menopausa; Climatério

ABSTRACT

Tibolone Treatment of Diabetic Postmenopausal Women: Clinical and Laboratory Safety Parameters.

Objective: To determine the clinical-laboratory safety profile of tibolone treatment in postmenopausal women with NIDDM. **Method:** a prospective, longitudinal, open and uncontrolled study involving 24 postmenopausal women with NIDDM sequentially treated with placebo (6 months) and 2.5mg/day tibolone (6 months). Clinical evaluation, anthropometric parameters, biochemical and hormonal measurements, and transvaginal ultrasonography were performed at baseline and after 6 (time 1) and 12 months of follow-up (time 2). Statistical analysis was performed by repeated measures analysis of variance, with the level of significance set at 5%. **Results:** Side effects were present only during tibolone use (headache and mastalgia in 8.3% and genital bleeding in 16.6%). There was a significant reduction in the climacteric symptoms evaluated by Blatt-Kupperman index [22.2 ± 7.1 (baseline) vs. 13.6 ± 6.7 (time1) vs. 3.1 ± 3.3 (time 2); $p < 0.0001$]. After the tibolone use, we observed significant reductions in % body fat, diastolic arterial pressure, aminotransferases, triglycerides and HDL-cholesterol. There were no significant variations in

Ana Karla M.S.O. Freitas
Reginaldo A.O. Freitas Jr.
Maria Fernanda M. Prado
George D. Azevedo
Milton C. Foss
Marcos F. Silva-de-Sá
Rui A. Ferriani

Departamento de Ginecologia e Obstetria (AKMSOF, RAOF-Jr, MFMP, GDA, MFS-S, RAF), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Ribeirão Preto, SP; Universidade Federal do Rio Grande do Norte (AKMSOF, RAOF-JR, GDA), Natal, RN; e Departamento de Clínica Médica (MCF), Divisão de Endocrinologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Ribeirão Preto, SP.

Recebido em 28/07/04
Revisado em 04/01/05
Aceito em 28/01/05

systolic arterial pressure, heart rate, body mass index, waist to hip ratio, or in the glyceic, glycosilated hemoglobin, urea, total cholesterol and LDL-cholesterol levels. Ultrasonographic evaluation showed no significant changes in uterine volume or endometrial thickness. **Conclusion:** Short-term treatment with tibolone showed a good clinical-laboratory safety profile in postmenopausal women with NIDDM. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49/3:433-440)

Keywords: Non-insulin-dependent diabetes mellitus; Tibolone; Menopause; Climacteric

AS MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA apresentam maior risco de alterações no metabolismo dos carboidratos e lipídeos, com aumento da intolerância à glicose, menor sensibilidade periférica à ação da insulina e instalação de um perfil lipídico mais aterogênico (1). Tais modificações refletem-se no perfil de morbi-mortalidade da população feminina, no período após a menopausa, favorecendo uma prevalência acentuada das doenças cardiovasculares como causas de óbito e incapacidade funcional nessa parcela da população.

Nesse contexto, as mulheres na pós-menopausa portadoras de diabetes mellitus (DM) constituem um subgrupo considerado como de alto risco para complicações cardiovasculares, sobretudo pela freqüente associação com obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia. Assim, são merecedoras de atenção e cuidados peculiares frente às conseqüências deletérias da deprivação estrogênica (2). Entretanto, há controvérsias quanto à prescrição de terapia hormonal (TRH) estroprogestativa para mulheres portadoras de DM, devido às recentes evidências advindas de importantes estudos randomizados e controlados (3,4), contestando o benefício cardiovascular da TRH, e também devido ao fato de que a associação benéfica entre a TRH e a elevação do HDL-colesterol parece ser atenuada nas pacientes com DM (5). Além disso, a TRH parece estar relacionada com níveis mais altos de triglicérides nessas mulheres, sugerindo que o risco de hipertrigliceridemia clinicamente significativa pode ser aumentado na paciente diabética em uso de estrógenos (5). Dessa forma, outras opções de tratamento vêm sendo propostas.

A tibolona é um composto sintético derivado da 19-nortestosterona, dotado de seletividade tecidual com propriedades estrogênicas, progestagênicas e androgênicas (6), sendo eficaz no combate à sintomatologia climatérica (7), e com prováveis benefícios sobre a remodelação óssea e alguns parâmetros do risco cardiovascular (6,8). Reduções da lipoproteína A (8) e dos triglicérides séricos (9) obtidos com a

administração da droga poderiam ser especialmente benéficas nas pacientes com DM não-insulinodependentes (DMNID), nas quais esses fatores estão bastante implicados na gênese da doença cardíaca coronariana (10). Mediante o perfil de alterações no metabolismo dos lipídeos e carboidratos que determina, a tibolona pode constituir-se opção viável para o tratamento da sintomatologia climatérica nessas pacientes. No entanto, há poucos relatos acerca da utilização da tibolona em mulheres com DM (10-12), justificando a necessidade de estudos que avaliem as implicações clínicas, modificações metabólicas e resultados terapêuticos nessa parcela da população de mulheres na pós-menopausa. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi determinar o perfil de segurança clínico-laboratorial da terapia com tibolona em pacientes na pós-menopausa portadoras DMNID.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo, longitudinal, aberto e controlado envolvendo 24 mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID, com tempo de diagnóstico ≥ 2 anos, atendidas nos ambulatórios de Clínica Médica e Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, no período de agosto de 2000 a agosto de 2002. Os critérios de inclusão foram idade entre 45 e 65 anos, índice de massa corporal (IMC) $\geq 18\text{kg/m}^2$, último ciclo menstrual espontâneo ocorrido há, pelo menos, dois anos, além de concentrações séricas de hormônio folículo estimulante (FSH) superiores a 20mUI/ml. Todas as pacientes estavam realizando dietoterapia e/ou fazendo uso de hipoglicemiantes oral, e não relatavam uso de qualquer outra medicação hormonal no período de 6 meses antes da inclusão no estudo. Representaram critérios de exclusão da amostra: necessidade de utilização de insulina para controle glicêmico, emprego associado de drogas hipolipemiantes, antecedentes de tireoidopatias, hepatopatias ou tromboembolismo venoso, além do não-desejo de utilização de TRH. O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP, de acordo com o processo HCRP nº 7676/99, e todas as pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Na tentativa de averiguar se eventuais diferenças estatísticas encontradas nos parâmetros considerados foram decorrentes da evolução natural do DM ou da utilização de tibolona, as pacientes incluídas no estudo foram submetidas a uma avaliação basal (tempo 0)

constando de avaliação clínica, nutricional e laboratorial inicial, sendo a partir daí seguidas por 6 meses em uso de placebo, ao final do que foi realizada nova avaliação (tempo 1), e, só então, a partir do 6º mês, submetidas ao tratamento com tibolona (2,5mg/dia) por mais 6 meses. Ao final do período de uso da medicação, procedeu-se a avaliação final (tempo 2). A terapia hipoglicemiante e a dieta foram mantidas durante toda a pesquisa, a partir do tempo 0, sendo a dieta composta por 40% de carboidratos, 40% de lipídeos e 20% de proteínas. Quanto ao uso de medicações associadas, um total de 4 pacientes (16,6%) estava em uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), sem haver modificação da dosagem habitualmente utilizada, durante todo o período de seguimento.

Durante os 12 meses de duração da pesquisa, o acompanhamento clínico foi realizado mensalmente, sendo averiguados parâmetros clínicos como pressão arterial e frequência cardíaca, além de questionamentos sobre a ocorrência de efeitos indesejados como mastalgia, cefaléia e sangramento vaginal. A monitorização da sintomatologia climatérica foi realizada utilizando-se o índice menopausal de Blatt-Kupperman (13).

Para avaliação das prováveis modificações nutricionais, empregamos o IMC, calculado pelo valor do peso corporal (em Kg) dividido pela altura (em metro) ao quadrado (14). Além disso, adotamos a medida da relação cintura/quadril (RCQ) para avaliação indireta da distribuição da gordura corporal (15). Foi determinada a gordura corporal por meio da avaliação das pregas cutâneas bicipital, tricipital, subescapular e supra-ílica (16). O valor estimado da porcentagem de gordura total foi obtido pelo somatório das quatro medidas junto à tabela de Durnin & Wormersley (17), que fornece a quantidade de gordura corporal. As determinações de todos os parâmetros clínicos foram realizadas sempre pelo mesmo observador.

Nos três tempos da pesquisa, amostras sanguíneas foram coletadas pela manhã, após 12 horas de jejum, para a determinação dos níveis de FSH, LH, uréia, creatinina, bilirrubinas, aspartato-aminotransferase, alanina-aminotransferase, glicose, hemoglobina glicosilada, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides. As dosagens bioquímicas e hormonais foram realizadas de acordo com rotinas laboratoriais padronizadas pelos laboratórios de Patologia Clínica, Fisiologia e Farmacologia Tocoginecológica, *Screening* da Tireóide e Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Para avaliação dos parâmetros de segurança uterina foram realizados exames ultra-sonográficos pela via transvaginal, utilizando equipamento da marca ATL-HDI 3000 (*Advanced Technologies Laboratories, USA*), acoplado a transdutor endovaginal de 9 a 5MHz, sendo considerados a espessura do endométrio e o volume uterino. A espessura endometrial foi avaliada medindo-se a distância entre uma interface endométrio-miométrio e a oposta, em milímetros. Os diâmetros uterinos foram medidos nos planos longitudinal (D1), antero-posterior (D2) e transversal (D3), sendo o volume uterino total (em centímetros cúbicos) calculado por meio da fórmula $D1 \times D2 \times D3 \times 0,52$.

A análise estatística compreendeu a verificação da normalidade dos valores amostrais por meio do teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov, não sendo rejeitada a hipótese de normalidade para nenhuma das variáveis. A comparação entre os valores obtidos no período basal e aqueles referentes às fases posteriores da pesquisa (tempos 1 e 2) foi realizada utilizando-se a análise de variância para medidas repetidas (ANOVA). Quando da existência de diferença estatística entre os resultados para os períodos estudados, a identificação dos períodos divergentes se deu com a aplicação do teste de comparações múltiplas de Newman-keuls. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados utilizando o software *GraphPad Prism version 3.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego California USA, <http://www.graphpad.com>)* (18) e o nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

As pacientes incluídas apresentaram média de idade de $57,5 \pm 4,8$ anos, tempo de menopausa de $10,6 \pm 5,4$ anos e IMC de $31,0 \pm 5,7\text{kg/m}^2$. Evidenciamos boa adesão ao tratamento no grupo estudado, não tendo ocorrido desistências entre as pacientes inicialmente recrutadas. Houve boa adaptação à medicação, a despeito do relato de efeitos colaterais, como cefaléia (8,3%), mastalgia (8,3%) e sangramento genital (16,6%), que ocorreram apenas durante o primeiro mês de uso da tibolona.

Na avaliação dos sintomas climatéricos, os valores médios observados para o índice menopausal de Blatt-Kupperman no período basal foram de $22,2 \pm 7,1$, ocorrendo reduções significativas nos tempos 1 ($13,6 \pm 6,8$; $p < 0,05$ comparado ao basal) e 2 ($3,1 \pm 3,3$; $p < 0,05$) da pesquisa. No entanto, ao compararmos as diminuições observadas para esse escore nos

dois tempos, em relação ao basal, evidenciamos que a redução após uso da tibolona ($-19,1 \pm 5,9$) foi significativamente superior àquela observada ao final do tempo 1 ($-8,8 \pm 7,4$).

Quanto aos parâmetros clínicos e antropométricos, observamos, ao longo do estudo, melhora na porcentagem de gordura corporal e nos níveis da pressão arterial diastólica, após seis meses de tratamento. Não houve variações significativas quanto aos níveis da pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, índice de massa corporal e distribuição da gordura corporal, avaliada por meio da relação cintura/quadril (tabela 1).

Com relação aos parâmetros bioquímicos, evidenciamos reduções significativas associadas ao uso de tibolona nos níveis de aspartato-aminotransferase e alanina-aminotransferase. Não foram observadas variações significativas dos níveis de uréia, creatinina e bilirrubinas. Quanto aos parâmetros hormonais, os

níveis de FSH apresentaram redução significativa no período após uso de tibolona, quando comparado aos níveis pré-tratamento (tabela 2).

A análise de variância (ANOVA), aplicada para a avaliação das modificações dos níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada, não revelou alterações significativas nesses parâmetros de avaliação do metabolismo glicídico durante as diversas fases da pesquisa (figura 1).

Na avaliação do perfil lipídico, foi observada diminuição significativa nos níveis dos triglicerídeos e na fração HDL-colesterol, enquanto os níveis do colesterol total e da fração LDL não sofreram modificações significativas após o uso da tibolona (tabela 3).

Uma vez que cinco das pacientes estudadas (20,83%) apresentavam história prévia de histerectomia total, a avaliação ultra-sonográfica da espessura

Tabela 1. Monitorização dos parâmetros clínicos e antropométricos em mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID (n= 24), durante 12 meses de seguimento da pesquisa.

	Basal	Tempo 1	Tempo 2
Gordura corporal (%)	43,2 ± 6,4	43,3 ± 5,9 [†]	41,8 ± 5,2*
Índice de massa corporal (kg/m ²)	31,0 ± 5,6	31,4 ± 5,7	30,9 ± 4,9
Relação Cintura/Quadril	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Pressão arterial sistólica (mmHg)	135,4 ± 12,9	134,2 ± 18,4	127,5 ± 18,2
Pressão arterial diastólica (mmHg)	87,3 ± 7,4	87,7 ± 9,6 [†]	78,3 ± 11,7*
Frequência cardíaca (bpm)	77,8 ± 6,4	81,1 ± 6,7	78,0 ± 6,0

Nota: resultados apresentados como média ± desvio-padrão; * p < 0,05, em comparação com o período basal; [†] p < 0,05, comparação entre os tempos 1 e 2.

Tabela 2. Monitorização dos parâmetros bioquímicos e hormonais em mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID (n= 24), durante 12 meses de seguimento da pesquisa.

	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2
Uréia (mg/dl)	35,7 ± 17,1	37,0 ± 19,9	38,6 ± 19,3
Creatinina (mg/dl)	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,5
Bilirrubina total (mg/dl)	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,3
Bilirrubina direta (mg/dl)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Bilirrubina indireta (mg/dl)	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3
Aspartato aminotransferase (U/l)	30,1 ± 15,8	26,3 ± 7,9	23,5 ± 7,5*
Alanina aminotransferase (U/l)	33,5 ± 15,5	36,7 ± 11,8 [†]	27,3 ± 7,7*
FSH (mIU/ml)	55,5 ± 26,2	51,0 ± 19,1 [†]	33,0 ± 14,3*
LH (mIU/ml)	18,6 ± 9,3	17,5 ± 8,6	17,2 ± 10,2
TSH (mIU/ml)	1,6 ± 1,3	1,4 ± 0,9	1,7 ± 1,4

Nota: resultados apresentados como média ± desvio-padrão; * p < 0,05, em comparação com o período basal; [†] p < 0,05, comparação entre os tempos 1 e 2.

Tabela 3. Monitorização dos parâmetros do perfil lipídico em mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID (n= 24), durante 12 meses de seguimento da pesquisa.

	Basal	Tempo 1	Tempo 2
Colesterol total (mg/dl)	207,7 ± 44,5	221,7 ± 52,0	213,1 ± 49,2
Colesterol HDL (mg/dl)	43,2 ± 8,0	44,1 ± 10,5 [†]	34,2 ± 7,3*
Colesterol LDL (mg/dl)	133,0 ± 31,0	139,8 ± 42,8	141,6 ± 47,0
Triglicerídeos (mg/dl)	181,0 ± 79,5	185,6 ± 107,0 [†]	134,5 ± 65,0*

Nota: resultados apresentados como média ± desvio-padrão; * p < 0,05, em comparação com o período basal; [†] p < 0,05, comparação entre os tempos 1 e 2.

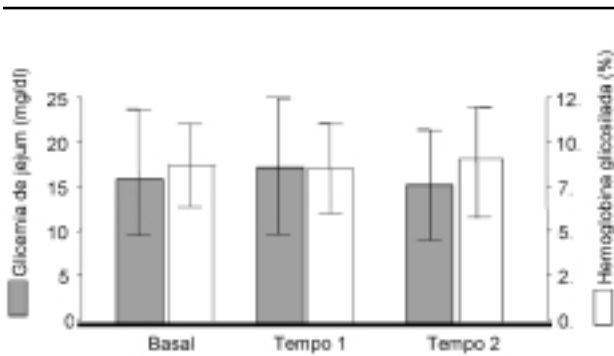


Figura 1. Distribuição dos valores médios de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada em mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID, durante a utilização de placebo (tempo 1) ou tibolona 2,5mg/dia (tempo 2).

endometrial e do volume uterino foi possível em 19 (79,16%) pacientes da amostra em questão, não sendo evidenciadas variações significativas do volume uterino [$52,74 \pm 21,58$ (basal) vs. $52,14 \pm 25,13$ (tempo 1) vs. $56,04 \pm 19,43\text{cm}^3$ (tempo 2); $p= 0,51$] e espessura endometrial ($3,5 \pm 0,6$ vs. $3,4 \pm 1,2$ vs. $3,4 \pm 1,2\text{mm}$, respectivamente; $p= 0,33$), durante as diversas fases do estudo.

DISCUSSÃO

O uso da terapia de reposição hormonal no climatério tem sido motivo de controvérsias, especialmente no que diz respeito à relação riscos/benefícios. Se tais controvérsias são grandes em mulheres climatéricas saudáveis, elas se tornam ainda maiores quando se referem a grupos de mulheres com patologias específicas. Dessa forma, é importante avaliar diferentes opções terapêuticas em subgrupos específicos de pacientes, de acordo com as patologias associadas, a fim de se obter um maior conhecimento sobre o perfil de segurança e eficácia da reposição hormonal.

As mulheres com DM possuem diversas peculiaridades que as tornam susceptíveis a morbidades associadas. A literatura caracteriza o DM não somente pela alteração na homeostasia da glicose-insulina, mas também pela maior prevalência de hipertensão arterial, redução do HDL-colesterol e aumento dos triglicérides plasmáticos (19,20), que conferem a essas pacientes um *status* de alto risco para morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares (19,21,22).

Em relação ao subgrupo de mulheres na pós-menopausa portadoras de DM, as informações sobre o papel da TRH são ainda limitadas. Nessas pacientes, a TRH estrogênica isolada ou estroprogestativa parece

estar associada com melhora da homeostasia da glicose e com mudanças nos níveis séricos dos lipídeos e lipoproteínas semelhantes às pacientes não-diabéticas, com exceção da elevação do HDL-colesterol, que parece ser atenuada nas diabéticas (23,24).

De forma ideal, a TRH deveria oferecer todos os benefícios em termos de remissão de sintomas, aumento da densidade mineral óssea, proteção cardiovascular, manutenção da libido e do trofismo urogenital, sem acarretar efeitos deletérios relacionados ao aumento do risco de câncer de mama, câncer de endométrio e acidentes tromboembólicos. Por razões óbvias, não há, até o momento, uma droga com todas essas propriedades, sendo imperativa a individualização terapêutica no sentido de adequação de doses e utilização de substâncias e vias de administração alternativas. Essa estratégia de individualização terapêutica torna-se ainda mais importante quando se refere a subgrupos de pacientes com patologias específicas, como é o caso do DM. Recentemente, estudo observacional mostrou que mulheres com DM em uso de TRH têm maior risco de doença cardiovascular e morte do que mulheres com DM não usuárias de TRH (25), o que reforça a idéia de se buscar alternativas seguras para o alívio de sintomas climatéricos em mulheres com DM.

Nesse sentido, a tibolona representa uma alternativa viável para utilização nesse grupo de mulheres na pós-menopausa, visto que é dotada de características que justificam seu uso como reposição hormonal, com menores riscos de estimulação mamária e endometrial (26). No entanto, há poucos relatos sobre o uso da tibolona em mulheres com DM. Nosso estudo relata uma experiência preliminar sobre o seguimento de mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID, em uso de tibolona, especialmente com relação ao perfil de segurança clínica e laboratorial. O estudo em questão assume relevância significativa não apenas pela originalidade e importância do tema, mas sobretudo por incluir casuística superior à relatada nos estudos previamente publicados sobre o assunto e também por adotar metodologia em que os parâmetros puderam ser analisados tanto na presença quanto na ausência da tibolona, fato que certamente minimiza vieses relacionados às modificações provocadas pela história natural do DM.

No que diz respeito aos parâmetros clínicos, observamos diminuição significativa da pressão arterial diastólica após o tratamento com tibolona, fato não observado na avaliação da pressão sistólica e da frequência cardíaca. Tais resultados não são, de todo, compartilhados pela literatura. Feher e cols. (11) não

demonstraram alterações significativas nas pressões arteriais sistólica e diastólica em dez pacientes portadoras de DMNID tratadas com tibolona por 12 meses. Em outro estudo prospectivo avaliando a influência da terapia com tibolona em 15 mulheres portadoras de DMNID sobre o fluxo cardíaco, Prelevic e cols. (12) não observaram modificações significativas nas pressões sanguíneas sistólica e diastólica, bem como na frequência cardíaca, após 12 meses de administração diária de 2,5mg/dia de tibolona, ao passo que aumentos significativos foram relatados para o volume de ejeção, débito cardíaco e velocidade de fluxo sanguíneo acima da válvula aórtica. Devido ao achado de promover o relaxamento ventricular esquerdo, foi sugerido que a droga pode ajudar na prevenção ou no retardo do desenvolvimento da disfunção cardíaca nas mulheres com DM (12).

A literatura é escassa também com relação às alterações nos parâmetros bioquímicos durante a terapia com tibolona, sobretudo no que se refere às pacientes com DM. No presente estudo, a utilização de tibolona associou-se com reduções significativas nos níveis de transaminases, não sendo observadas modificações nos níveis de uréia, creatinina e bilirrubinas. Esses achados sugerem não haver comprometimento hepático ou renal induzido pela droga, pelo menos em curto prazo, e revestem-se, portanto, da maior importância, visto terem as mulheres com DM uma maior probabilidade de lesão de múltiplos órgãos.

É fato que o adequado controle dos níveis glicêmicos e da pressão arterial sistêmica representam importantes fatores de redução da morbidade associada ao DM. Uma vez que a redução da glicemia diminui o risco de dano micro e macrovascular, pacientes que mantêm concentrações sanguíneas de glicose próximas da normalidade têm redução do risco de 25% para retinopatia, 50% para evolução para déficit visual e 33% para doença renovascular (27). Por outro lado, é bem demonstrada na literatura a importância da hipertensão arterial sistêmica na gênese e progressão do comprometimento renal no DM, sendo evidente a proteção renal obtida pelos pacientes que preservam níveis tensionais próximos dos estabelecidos como normais (28).

Em estudos envolvendo casuísticas reduzidas, Feher e cols. (11) e Prelevic e cols. (10) não demonstraram alterações no controle glicêmico de pacientes com DM durante uso de tibolona. Nossos dados confirmam esse achado, visto que não evidenciamos modificações significativas da glicemia de jejum e dos níveis de hemoglobina glicosilada. Dessa forma, a segurança observada quanto aos parâmetros do meta-

bolismo glicídico e melhora dos níveis tensionais na terapia com tibolona certamente reverte-se em benefício adjuvante à redução das complicações próprias do DM e da morbi-mortalidade para esse grupo peculiar de pacientes.

A maioria dos estudos avaliando o efeito da tibolona sobre o perfil lipídico de mulheres saudáveis na pós-menopausa demonstrou diminuições nos níveis do HDL-colesterol e triglicerídeos, todavia os níveis de colesterol total, LDL-colesterol e lipoproteína (a) não apresentaram alterações significativas (8,9,29,30). No tocante às mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID, Prelevic e cols. (10) não demonstraram variações significativas nos níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol; contudo Feher e cols.(11) observaram diminuição significativa nos níveis dos triglicerídeos e da lipoproteína (a), sem variações nos níveis do colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol. Em nossa pesquisa, encontramos mudanças no perfil lipídico semelhantes aos observados em pacientes não-diabéticas (8,9,29,30). A redução do HDL-colesterol pela tibolona se deve ao efeito androgênico do metabólito Δ_4 -isômero na lipase hepática (30). A elevação dos triglicerídeos plasmáticos nas pacientes com DM representa mais um fator de risco para a doença cardiovascular (19,20), e esse declínio induzido pela tibolona observado no nosso estudo parece ser benéfico.

Sabe-se que o risco de câncer endometrial está aumentado em pacientes com DM (10), exigindo-se maior cuidado com a terapia hormonal nessas pacientes. Estudos apontam que, em nível endometrial, a tibolona é transformada no Δ_4 -isômero, um metabólito que não tem atividade estrogênica, e sim progestagênica intrínseca, não estimulando o tecido endometrial (31,32). Estudos clínicos envolvendo mulheres saudáveis demonstraram que a tibolona não exerce efeitos estimulatórios sobre o endométrio, mesmo quando a avaliação incluiu parâmetros ultra-sonográficos, histeroscópicos e histopatológicos (33,34). Em nossa casuística, também não foram observadas alterações significativas na espessura endometrial e volume uterino nas pacientes portadoras de DMNID, na pós-menopausa, tratadas com tibolona por seis meses. Esse achado é de extrema importância na abordagem das pacientes na pós-menopausa portadoras de DM; entretanto, estudos adicionais precisam ser realizados para confirmar definitivamente a segurança da tibolona, no que diz respeito à proliferação endometrial, principalmente pelo fato de o presente estudo não ter utilizado parâmetros histopatológicos.

A boa tolerabilidade e redução dos sintomas climatéricos obtidas com a tibolona têm sido documentadas por vários autores (11,35-37) e confirmadas por nosso estudo. Apesar de a melhora ter sido significativa mesmo no período livre de medicação, o impacto da tibolona sobre os sintomas climatéricos foi bastante superior, promovendo abolição quase completa da sintomatologia avaliada pelo índice menopausal de Blatt-Kupperman. Na consideração dos parâmetros antropométricos, houve diminuição da gordura corporal, porém sem mudanças no IMC e RCQ. Esses resultados corroboram o relato de Feher e cols. (11), que também não observaram alterações no peso corporal após 12 meses de tratamento com tibolona, em pacientes com DM.

Com relação aos efeitos colaterais, Ginsburg e cols. (37) encontraram 12,6% de sangramento genital, 7,52% de mastalgia e nenhum caso de cefaléia em 301 pacientes na pós-menopausa saudáveis durante 8 anos de tratamento com 2,5mg/dia de tibolona, com taxa de desistência observada de 2,66%. Rymer e cols. (6) e Bjarnason e cols. (9) encontraram taxas de 20% para sangramento genital. Em nossa casuística, constituída por pacientes com maior morbidade, encontramos taxas semelhantes: 16,6% de sangramento; 8,3% de mastalgia e 8,3% de cefaléia. Não observamos casos de abandono do tratamento durante o estudo, fazendo-nos concluir que a tibolona é um medicamento de boa adesão clínica, mesmo em pacientes com doenças associadas.

Em resumo, na casuística estudada de mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID tratadas com tibolona na dosagem de 2,5mg/dia durante 6 meses, evidenciamos alívio da sintomatologia climatérica e boa tolerabilidade à medicação, refletida pela boa taxa de adesão ao tratamento e pelos diminutos e leves efeitos colaterais. Com relação aos parâmetros de segurança clínico-laboratorial, o tratamento com tibolona não esteve associado com piora nos parâmetros de avaliação do controle glicêmico, nem com indicativos de prejuízo hepático ou renal ou de efeitos estimulatórios em relação ao endométrio. Em conclusão, a utilização de tibolona durante um período de 6 meses mostrou bom perfil de segurança clínico-laboratorial em pacientes na pós-menopausa portadoras de DMNID.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq pelo auxílio financeiro, Organon do Brasil pela cessão da medicação, e

aos técnicos Maria Albina Verceze Bertolieiro e Sebastião Lázaro Brandão pela realização das dosagens laboratoriais.

CONFLITO DE INTERESSES

Este trabalho foi idealizado pelo serviço universitário e teve apoio da Organon do Brasil na cessão da medicação.

REFERÊNCIAS

1. Walton C, Godsland I, Proudler A, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on carbohydrate metabolism in healthy women. *J Endocrinol* 1991; 129(suppl):[abst.97].
2. Speroff L. The menopause – A signal for the future. In: Lobo RA (ed.). **Treatment of the post menopausal women**. New York:Raven Press, 1994. p.1-8.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
5. Robinson JG, Folsom AR, Watson R, Brancati FL, Cai J. Can postmenopausal hormone replacement improve plasma lipids in women with diabetes? *Diabetes Care* 1996;19(suppl.5):480-5.
6. Rymer JM, Chapman MG, Fogelman I. Effects of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994;4:314-7.
7. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Luisi M, Milojevic S, Franchi F. Placebo controlled cross-over study of the effects of Org OD14 in postmenopausal women. *Reproduction* 1982;6:81-91.
8. Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. Effects of tibolone on serum concentrations lipoprotein (a) in postmenopausal women. *Maturitas* 1993;128:259-62.
9. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1752-6.
10. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1998;28:271-6.
11. Feher MD, Cox A, Levy A, Mayne P, Lant AF. Short term pressure and metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:282-3.

12. Prelevic GM, Beljic T, Ginsburg J. The effect of tibolone on cardiac flow in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. **Maturitas** 1997;27:85-90.
13. Kupperman HS, Blatt MHG, Weisbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. **J Clin Endocrinol Metab** 1953;13:688-703.
14. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. **J Chronic Dis** 1972;25:329-43.
15. Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow JS. Female fat distribution – a simple classification based on two circumference measurements. **Int J Obes** 1982;6:143-52.
16. Guedes DP. **Composição corporal: Princípios, técnicas e aplicações**. 2ed. Londrina:Editora APEF, 1994. p.55.
17. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. **Br J Nutr** 1974; 32:77-97.
18. Motulsky HJ. Analyzing Data with GraphPad Prism. **GraphPad Software Inc.**, San Diego CA, <http://www.graphpad.com>; 1999.
19. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. **Diabetes Metab Rev** 1987;3:463-524.
20. Austin M. Plasma triglyceride and coronary heart disease. **Arterioscler Thromb** 1991;11:2-14.
21. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham study. **Am Heart J** 1987;114:413-9.
22. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Ann Epidemiol** 1992;2:665-73.
23. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, Marin P, Lapidus L, Holm G, et al. Estrogen replacement therapy decrease hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes. **J Clin Endocrinol Metabol** 1997;82:638-43.
24. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frolich M, Kluff C, Krans HMJ. Short-term estrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. **Diabetologia** 1997;40:843-9.
25. Lokkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, Jovanovic Z, Keiding N, Hundrup YA, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. **BMJ** 2003;326:426.
26. Rymer JM. The effects of tibolone. **Gynecol Endocrinol** 1998;12:213-20.
27. Leslie RD, Pozzilli P. An introduction to new advances in diabetes. **Diabetes Res Rev** 2002;18(suppl.1):1-6.
28. Smith A. The treatment of hypertension in patients with diabetes. **Nurs Clin North Am** 2001;36(suppl.2):273-89.
29. Kloosterboer HJ, Benedek-Jaszman LJ, Kicovic PM. Long-term effects of Org OD 14 on lipid metabolism in postmenopausal women. **Maturitas** 1990;12:37-42.
30. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomised trials. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(1):16-23.
31. Tang MX, Jacobs D, Stern Y. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. **Lancet** 1996;348:429-32.
32. Kloosterboer HJ. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of turnours. **Gynecol Endocrinol** 1997;11(suppl.1):63-8.
33. Botsis D, Kassanos D, Antoniou G, Vitoratos N. Vaginal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urogenital atrophy on low-dose estrogen or tibolone treatment: a comparison. **Maturitas** 1997;26:57-62.
34. Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, de Castro JA, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. **Menopause** 2004;11:423-9.
35. Trevoux R, Dieulangard P, Blum A. Efficacy and safety of Org OD 14 in the treatment of climacteric complaints. **Maturitas** 1983;5:89-96.
36. Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of Org OD 14. **Maturitas** 1987;(suppl.1):3-13.
37. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone over 8 year. **Maturitas** 1995;21:71-6.

Endereço para correspondência:

Rui Alberto Ferriani
Av. Bandeirantes 3900
14049-900 Ribeirão Preto, SP
Fax: (16) 633-9633
E-mail: raferria@fmrp.usp.br