UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

TERAPÊUTICA COM TIBOLONA EM MULHERES
DIABÉTICAS NA PÓS-MENOPAUSA: PARÂMETROS
CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE SEGURANÇA

Aluna: Ana Karla Monteiro Santana de Oliveira Freitas

Orientador: Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani

Ribeirão Preto
2002

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**TERAPÊUTICA COM TIBOLONA EM MULHERES
DIABÉTICAS NA PÓS-MENOPAUSA: PARÂMETROS
CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE SEGURANÇA**

Dissertação de
Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo, para obtenção do título
de Mestre em Medicina, Área de
concentração: Tocoginecologia.

Aluna: Ana Karla Monteiro Santana de Oliveira Freitas

Orientador: Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani

**Ribeirão Preto
2002**

Freitas, Ana Karla Monteiro Santana de Oliveira
Terapêutica com tibolona em mulheres diabéticas na pós-menopausa:
parâmetros clínicos e laboratoriais de segurança. Ribeirão Preto, 2002
59 p. : il. ; 29,7 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto/USP – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.
Orientador: Ferriani, Rui Alberto

1. Tibolona. 2. Climatério. 3. Menopausa
4. *Diabetes mellitus* não-insulino dependente

A **Rafael e Gabriela**, meus filhos amados, razões do meu viver. Por me terem feito sentir uma forma de amar que até então não conhecia.

A **Reginaldo**, meu marido amado, companheiro, amante e incentivador de todas as horas. Meu eterno obrigado por partilhar comigo os sonhos e pela felicidade de tê-lo ao meu lado.

A **Joilson e Eunice**, meus pais amados, exemplo de amor incondicional, incentivadores de todos os meus sonhos.

A **Reginaldo e Elsie**, meus pais que recebi com o casamento, meu muito obrigado por me aceitar verdadeiramente como filha e ter nos apoiado em todos os momentos. Minha eterna gratidão.

A **Joilson Júnior e Sylvinha**, meus irmãos amados. Pela maravilhosa certeza de que sempre poderei contar com vocês.

A **George**, meu amigo, irmão e compadre. A quem aprendi a admirar como mais que um exemplo de perseverança, desprendimento, competência e sabedoria. Muito obrigada pelo amor dispensado ao nosso Rafa e pela ajuda constante à nossa família.

A **todos os meus familiares**, por poder compartilhar com vocês mais essa conquista.

A **Deus**, por ter permitido chegar aqui, e por ter colocado todas essas pessoas maravilhosas junto a mim.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Às pacientes que participaram desse estudo, pela inestimável colaboração e confiança depositada.

Ao Professor Dr. Rui Alberto Ferriani, pela orientação neste trabalho e pelas oportunidades proporcionadas ao meu crescimento científico. Minha mais profunda admiração e gratidão.

Ao Professor Dr. Milton César Foss do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela valiosa orientação na elaboração deste trabalho e por ter disponibilizado o Laboratório de Endocrinologia para os ensaios.

À Comissão de Pós-graduação em Tocoginecologia, em especial à Professora Dra. Maria Matheus de Sala, pelo exemplo profissional, apoio e incentivo em tantas ocasiões.

Aos Professores Marcos Felipe Silva de Sá, Rosana Maria dos Reis e Marcos Dias de Moura, pelos inúmeros ensinamentos e, em especial, pela amizade e convivência agradável no Setor de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

A todos os Docentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, particularmente ao Professores Francisco Mauad Filho, Antônio Alberto Nogueira e Aderson Tadeu Berezowski, pela colaboração durante este trabalho.

À Dra. Maria Fernanda Massoni de Prado, pela amizade, dedicação e valiosa colaboração na realização dos exames ultra-sonográficos.

À amiga Ilza Alves Rezende Mazzocato pelo constante exemplo de competência, dedicação e disponibilidade, e especialmente pelo carinho, consideração e acolhimento desde o meu ingresso na pós-graduação.

A todos os funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Setor de Reprodução Humana, sobretudo Maria Albina Verceze Botolino, Sandra Aparecida Cavichiollo Viana, Maria Cristina Picinato Medeiros de Araújo, Marilda Hatsumi Yamada Dantas, Renata Maria Rebouças, Maria Aparecida Carneiro Vasconcelos e Maria Auxiliadora Pádua Rosa, pela amizade e colaboração em tantos momentos.

Aos funcionários do Laboratório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, representados por Sebastião Lázaro Brandão Filho e Nádia Bittar Garcia pelo apoio e cooperação.

Aos que fazem o Centro de Convivência Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP e, de modo muito especial, a Ednéia, Verinha, Lú, Rosângela, Joana, Eunice, Márcia, Cidinha e Cidinha Terrível, por todo amor e carinho dedicados ao Rafa , tranquilizando um coração dividido entre o ideal e o medo. Eternamente, muito obrigada!

A todos os colegas pós-graduandos, por todo aprendizado e crescimento que juntos alcançamos. Espero que as amizades construídas sejam uma recompensa especial por toda a vida.

Às Famílias Marcolin, Ferreira e Jorge, pela atenção e carinho dispensados a Rafael, Reginaldo e a mim.

À Profa. Dra. Técia Maria de Oliveira Maranhão, por ser exemplo constante de mestre, sabendo amparar-me e estimular-me a desvendar os mistérios da Endocrinologia Ginecológica com tamanho conhecimento e simplicidade. Minha mais profunda admiração e gratidão.

Aos que fazem o Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e, em especial, à Maternidade Escola Januário Cicco, sob a direção da Profa. Maria do Carmo Lopes de Melo, onde recebi os primeiros ensinamentos e a especialização em Ginecologia e Obstetrícia, minha carinhosa homenagem.

Ao Laboratório Organon, pelo incentivo e colaboração na viabilização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo auxílio financeiro concedido.

RESUMO

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	01
1.1 Climatério.....	04
1.2 Terapia de Reposição Hormonal (TRH).....	08
1.3 Tibolona.....	11
1.4 Objetivos.....	16
1.5 Referências Bibliográficas.....	17
2 PAPER	27
2.1 Resumo.....	27
2.2 Introdução.....	29
2.3 Casuística e metodologia.....	31
2.4 Resultados.....	
2.5 Discussão.....	42
2.6 Referências bibliográficas.....	47
2.7 Summary.....	51

ANEXOS

Resumo

RESUMO

As mulheres, na pós-menopausa com *diabetes mellitus* não insulino-dependente (DMNID), constituem um grupo com maior risco de doença cardiovascular, visto serem muitas delas obesas, hipertensas e hiperlipidêmicas. A tibolona pode se constituir opção viável para a terapêutica das alterações observadas na pós-menopausa nessas pacientes, contudo, são necessários estudos que avaliem as implicações clínicas, modificações metabólicas e resultados terapêuticos da tibolona nesse grupo de pacientes. Com o objetivo de determinar o perfil de segurança clínico-laboratorial da terapia com tibolona em pacientes na pós-menopausa portadoras de DMNID, realizou-se um estudo prospectivo, longitudinal, aberto e não controlado, avaliando 24 pacientes tratadas com 2,5 mg/dia de tibolona, pelo período de 6 meses, seguidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Em adição à avaliação clínica, foram avaliadas medidas antropométricas (IMC, RCQ e % Gordura), dosagens hormonais (FSH, LH, T₄ livre, TSH), bioquímica sanguínea (uréia, creatinina, bilirrubinas, TGO, TGP, glicose de hemoglobina glicosilada) e ultra-sonografia transvaginal (espessura endometrial e volume uterino). Após 6 meses, todas as pacientes permaneceram em uso da medicação, sendo que 8,3% apresentaram cefaléia, 8,3% mastalgia e 16,6% sangramento genital, como efeitos colaterais mais freqüentes. Houve melhora no percentual de gordura corporal ($43,15 \pm 6,39$ vs $41,76 \pm 5,20$; teste “t” pareado, $p=0,01$) e na pressão arterial diastólica ($87,29 \pm 7,36$ vs $78,33 \pm 11,67$; teste “t” pareado, $p=0,0005$); não houve variações significativas na pressão arterial sistólica, freqüência cardíaca, IMC e RCQ, bem como nos parâmetros bioquímicos. Houve diminuição dos sintomas climatéricos ($22,17 \pm 7,15$ vs $3,08 \pm 3,33$; teste “t” pareado,

p=0,0001). A avaliação ultra-sonográfica não revelou variações do volume uterino e espessura endometrial. Diante do exposto, conclui-se que 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.

PALAVRAS-CHAVE: *diabetes mellitus* não insulino-dependente, tibolona, menopausa.

Revisão Bibliográfica

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Climatério

A idade média da menopausa tem se mantido constante e em decorrência do aumento da expectativa de vida, especialmente nos países desenvolvidos, estima-se hoje que cerca de 90% das mulheres irão atingir os 65 anos de idade, sendo que a maioria viverá no mínimo um terço de suas vidas no período da pós-menopausa.^{1,2}

[GDA1] Comentário: Eu tiraria o “na mulher”, pois menopausa dá pra entender que é em mulher

Segundo o U.S. Census Bureau³, em 2050 a expectativa de vida para as mulheres americanas será de 81 anos e para os homens de 71,8 anos, havendo 33,4 milhões de mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, ao passo que a população masculina na mesma faixa etária será estimada em 22,1 milhões. Esse é um fenômeno mundial, não limitado às sociedades ricas⁴, sendo que em nosso meio, atualmente, a expectativa de vida da mulher brasileira está em torno dos 70 anos, com o número de mulheres acima dos 49 anos calculado em 10 milhões⁵.

Por outro lado, o climatério, fase da vida da mulher na qual ocorre a transição entre o período reprodutivo e a senilidade, tem sido cada vez mais reconhecido como uma endocrinopatia ovariana verdadeira^{6,7}, uma vez que ocorre insuficiência documentada de um órgão endócrino, o ovário, causando deficiência quantificável de dois hormônios específicos, o 17-β? estradiol e a progesterona.

Por sua vez, a deficiência estrogênica, em especial, leva a repercussões nos órgãos-alvo, as quais, face à ampla distribuição corpórea dos receptores estrogênicos, são sistêmicas e profundas, manifestando-se por sintomas vasomotores, atrofia urogenital, osteoporose e alterações cardiovasculares desfavoráveis, entre outras⁸.

Após a menopausa, são freqüentes o aumento de peso corporal e as modificações na distribuição de gordura^{9,10,11}. O sedentarismo e a diminuição do gasto energético do metabolismo, associado ao aumento na ingestão alimentar, contribuem para o ganho de peso com a idade^{9,12}. As alterações hormonais da menopausa estariam mais relacionadas às modificações na distribuição da massa gordurosa do que propriamente ao ganho de peso. Há aumento do depósito de gordura abdominal influenciado pelo hipoestrogenismo e hiperandrogenismo relativo^{12, 13}.

Nos últimos anos, um número cada vez maior de médicos tem se preocupado em aprender como as pacientes convivem com seus sintomas. O conceito de qualidade de vida tem sido utilizado nos aspectos físico, social e emocional, e o maior interesse nesse sentido se reflete no aumento das publicações sobre o assunto¹⁴.

A ampliação dos horizontes da pesquisa científica abrangendo essa população feminina assume primordial importância, tanto do ponto de vista médico quanto epidemiológico, pelo ônus que acarreta à sociedade, a julgar pela taxa de morbimortalidade registrada nessa etapa da vida, quando significativa parcela de nossas mulheres sofre as conseqüências de processos, em geral, evitáveis ou de fácil manejo. Nesse sentido, várias alternativas de tratamento dirigidas para esse grupo populacional têm sido propostas, incluindo medidas de ordem comportamental, mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares, exercícios físicos e a utilização de medicamentos, hormonais e não-hormonais.

O hipoestrogenismo da pós-menopausa implica no aparecimento de diversos sinais e sintomas, com piora significativa da qualidade de

vida das pacientes¹⁵, contribuindo para o aumento da morbimortalidade decorrente de doenças crônicas, especialmente a osteoporose e os problemas cardiovasculares¹⁶. Os sintomas vasomotores são os que primeiro aparecem, destacando-se os fogachos, que ocorrem em 60 a 75% dos casos¹⁷, sendo mais freqüentes nos dois primeiros anos após a menopausa¹⁸. A atrofia urogenital decorrente do hipoestrogenismo acarreta maior freqüência de traumas, infecções urinárias de repetição, dor durante as relações sexuais e incontinência urinária.

Outras repercussões negativas do hipoestrogenismo incluem sintomas depressivos, distúrbios do sono, alterações da memória e função sexual¹⁹. Entretanto, são os efeitos da deficiência estrogênica a longo prazo que mais preocupam, especialmente a osteoporose e as doenças cardiovasculares¹⁶.

Osteoporose é definida como doença esquelética sistêmica, caracterizada pela perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas²⁰. Após os 30, 35 anos de idade, ocorre um predomínio da reabsorção óssea sobre a formação, resultando em perda de massa óssea²¹. Essa perda continua 10 a 15 anos após a menopausa, ocasião em que a quantidade de massa óssea já pode estar consideravelmente diminuída. Nos primeiros 20 anos da menopausa, a mulher perde em média 50% do osso trabecular e 30% do osso cortical, de forma que toda essa perda de massa óssea culmina no risco aumentado de fratura óssea espontânea²¹.

Após a menopausa, importantes alterações metabólicas também ocorrem na mulher. Em relação ao metabolismo dos carboidratos, ocorre queda progressiva da sensibilidade à insulina e declínio da secreção de insulina, de forma que as mulheres na pós-menopausa apresentam maior resistência insulínica, quando comparadas a mulheres na pré-menopausa²².

A hiperinsulinemia compensatória da fase pós-menopausa pode promover alterações vasculares que também representam fator agravante para o risco de doença cardiovascular, por promoção direta da aterogênese²². A elevação da insulina também pode levar à hipertensão arterial sistêmica, por aumentar a reabsorção renal de sódio ou por elevar a atividade do sistema nervoso simpático²³.

De particular interesse é o efeito da insulina no metabolismo das lipoproteínas. A hiperinsulinemia estimula a síntese da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) no fígado, o que vem a explicar a associação entre hipertrigliceridemia e resistência à insulina²⁴. O aumento da insulina também pode promover a proliferação das células musculares lisas dos vasos sanguíneos e a migração das mesmas da camada média para a íntima, além da vacuolização das células espumosas, macrófagos repletos de colesterol, facilitando a aterogênese²⁵. A fibrinólise, por sua vez, diminui perante a hiperinsulinemia, na medida em que esta aumenta a síntese e a liberação do chamado inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1 (PAI-1) nos hepatócitos, fenômeno esse que concorre para a possibilidade de trombose.²⁵

A deficiência estrogênica é responsável por alterações no perfil lipídico que levam à aterogênese vascular e à doença cardiovascular. Os níveis séricos de colesterol total se elevam, com diminuição dos níveis de HDL colesterol (lipoproteína de alta densidade) e elevação dos níveis do LDL colesterol (lipoproteína de baixa densidade) e triglicerídeos²⁶. A lipoproteína de alta densidade (HDL) é considerada como o colesterol que protege o sistema cardiovascular da aterosclerose, sendo o LDL colesterol responsável pela aterogênese²⁷.

1.2. Terapia de Reposição Hormonal (TRH)

A terapia de reposição hormonal (TRH) representa o tratamento de escolha na prevenção das complicações decorrentes do decréscimo de estrogênio, após a menopausa, com efeitos benéficos bem estabelecidos sobre a qualidade de vida das pacientes na pós-menopausa, desde o alívio da sintomatologia climatérica até a possível redução da incidência de doenças de elevada morbimortalidade, como as fraturas vertebrais e de quadril²⁸.

Em estudos observacionais^{29,30}, foi demonstrado um efeito benéfico da TRH na proteção contra doenças cardiovasculares, o que não tem sido comprovado pelos resultados provenientes de estudos clínicos randomizados³¹⁻³³. Além disso, efeitos benéficos da reposição estrogênica estão bem documentados no que diz respeito à prevenção da perda óssea³⁴ e proteção contra o câncer colorretal³⁵. Resultados contraditórios ainda persistem em relação a um possível efeito benéfico da TRH na redução da incidência da doença de Alzheimer^{36,37}.

Por outro lado, a TRH pode se associar a um risco de câncer de mama de cerca de 2% por cada ano de uso³⁸. Dados do Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer³⁹ demonstraram um aumento do risco relativo de câncer de mama no grupo de usuárias de TRH, o qual se correlacionou com o tempo de uso, tornando-se significativo após o período de cinco anos. A adição de um progestagênio à TRH aumenta de forma significativa o risco dessa neoplasia, quando comparado ao uso isolado de estrogênios⁴⁰.

A terapia de reposição hormonal na pós-menopausa pode ser realizada com estrogênio isolado nas pacientes com histerectomia prévia, ou em associação a um progestagênio cíclico ou contínuo, nas mulheres que ainda conservam o útero. Essa associação tem o objetivo de promover a proteção endometrial, uma vez que a suplementação estrogênica isolada leva à proliferação do endométrio, com o risco de desenvolvimento de hiperplasia e até de carcinoma endometrial^{41,42}. Entretanto, a adição do progestagênio causa vários efeitos indesejáveis, como retenção hídrica, ganho de peso, ansiedade, alterações do humor e sangramento genital, um sintoma inaceitável para a maioria das mulheres na pós-menopausa⁴³. Além disso, por seu antagonismo natural aos estrogênios, o progestagênio poderia determinar prejuízo ou abolição de alguns efeitos benéficos, especialmente em relação ao sistema cardiovascular⁴⁴⁻⁴⁹.

A terapia de reposição hormonal não é isenta de efeitos colaterais indesejáveis, inconvenientes e riscos, o que tem dificultado a adesão ao tratamento, estimando-se que menos de 30% das mulheres a utilizem regularmente, mesmo nos países mais avançados. Além do percentual de mulheres tratadas ser pequeno, pelo menos metade abandona o tratamento após o primeiro ano de terapia, um índice que pode atingir 80%, após 3 anos^{50,51}.

Dentre os principais motivos alegados para a não-adesão ao tratamento merecem destaque a ocorrência de sangramento vaginal, mastalgia e o medo de câncer. Um percentual significativo de mulheres poderá apresentar contra-indicações à TRH, incluindo-se nesse grupo as portadoras de sangramento genital não-diagnosticado, neoplasias estrogênio-dependentes, disfunção hepática e antecedentes de distúrbios tromboembólicos⁵².

A terapia de reposição hormonal apresenta alguns efeitos benéficos em relação ao metabolismo glicídico⁵³. Uma diminuição do risco de desenvolver diabetes não insulino-dependente foi observada entre usuárias de TRH, quando comparadas a não usuárias^{54,55}. Os resultados de três estudos sugerem que a TRH leva a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuição dos níveis plasmáticos de insulina e glicose em mulheres na pós-menopausa^{53,56,57}. Em um estudo, a associação estrógeno/progesterona mostrou reduzir os níveis de insulina e glicose de jejum quando comparada ao placebo³⁰. Os estrógenos agem sobre o metabolismo dos carboidratos e da insulina promovendo aumento da tolerância à glicose, um esforço a seu papel cardioprotetor^{58,25}.

[GDA2] Comentário: Não entendi o que vc quis dizer com um esforço a seu papel cardioprotetor. Melhor reformular a frase, tipo "indicando um efeito benéfico sobre o metabolismo dos carboidratos que poderia contribuir para um possível papel cardioprotetor dos estrogênios".

Durante a terapia de reposição estrogênica na pós-menopausa, os triglicerídeos e o HDL colesterol, particularmente a subfração HDL-2 apresentam um significativo aumento, enquanto os níveis de LDL colesterol são significativamente reduzidos. Assim, as relações HDL:LDL e Apo A1:Apo A2 são significativamente melhoradas, além de uma discreta queda nas partículas aterogênicas de LDL²⁶.

Embora a TRH venha sendo amplamente recomendada, no que se refere às pacientes diabéticas, as quais apresentam um risco cinco a seis vezes mais elevado para doença cardiovascular que as não-diabéticas^{59,60}, as informações acerca do

seu impacto clínico são ainda limitadas. Nas diabéticas, a TRH com estrogênios ou estrogênios mais progesterona está associada a mudanças nos níveis séricos dos lipídios e lipoproteínas semelhantes às pacientes não-diabéticas, com exceção do HDL-colesterol e triglicerídeos. A benéfica associação entre a TRH e a elevação do HDL-colesterol parece ser atenuada nas pacientes diabéticas⁶¹. Além disso, a TRH parece estar relacionada com níveis proporcionalmente mais altos de triglicerídeos em mulheres diabéticas, sugerindo que o risco de uma hipertrigliceridemia clinicamente significativa pode ser aumentado na paciente diabética em uso de estrogênios⁶¹. Com relação ao metabolismo glicídico, dois estudos demonstraram que a TRH com 17- β estradiol por via oral, em mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* não insulino-dependente, apresenta, a curto prazo, melhora na homeostasia da glicose^{62,63}.

1.3.Tibolona

A maioria dos estudos de TRH em mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* não insulino-dependente avaliou o uso da associação estrogênios mais progestagênios. Poucos dados existem em relação ao uso da tibolona em mulheres diabéticas na pós-menopausa.

A tibolona é um composto sintético derivado da 19-nortestosterona, dotado de seletividade tecidual com propriedades estrogênicas, progestagênicas e androgênicas, através dela própria ou de seus metabólitos: 3 α -hidróxido(OH), 3 β -hidróxido(OH) e Δ^4 -isômero¹. Sua administração, liberada no Reino Unido para prescrição a mulheres na pós-menopausa, desde abril de 1991, é feita por via oral na dose de 2,5 mg/dia. A droga é rapidamente absorvida e seus níveis plasmáticos máximos são atingidos em 90 minutos, sendo a meia-vida de eliminação de

aproximadamente 45 horas. Como a maioria dos esteróides, a tibolona tem metabolização hepática, com excreção renal e digestiva⁶⁴.

A seletividade tecidual de uma substância entende-se como uma atividade distinta em diferentes tecidos, comportando-se em alguns deles como agonista e em outros como antagonista. Os derivados 3α e 3β -hidróxido têm a capacidade de se ligar aos receptores estrogênicos, manifestando, assim, uma atividade estrogênica; já a tibolona e seu derivado Δ^4 -isômero têm, preferencialmente, ligações com receptores da progesterona e de androgênios, manifestando uma ação progestagênica ou androgênica, a depender do tecido-alvo^{65,66}.

A tibolona mostrou-se eficaz no combate à sintomatologia menopausal, assim como na melhora da atrofia vaginal, diminuindo a dispareunia e melhorando a lubrificação vaginal. Esses aspectos devem-se à ação dos derivados 3α -hidróxido e 3β -hidróxido-tibolona, com ação estrogênica. Ressalta-se que a melhora da depressão, vigor e libido está relacionada à ação androgênica do metabólito Δ^4 -isômero⁶⁷.

No endométrio, através de enzimas específicas, a tibolona transforma-se em seu metabólito Δ^4 -isômero, o qual, devido à ligação com receptores de progesterona, leva a uma intensa ação progestacional, determinando atrofia endometrial. Dessa forma, não existe proliferação endometrial com a droga, sendo dispensável a associação com progestagênios cíclicos durante o tratamento com tibolona. O sangramento transvaginal, quando relatado, é mais freqüente entre as pacientes mais jovens e naquelas com menopausa recente, que apresentam níveis detectáveis de estradiol⁶⁸.

Tem sido estudada, em modelos pré-clínicos, a ação da tibolona sobre a mama, tanto em tecido mamário normal como no neoplásico. Em mamas normais, observa-se uma diminuição da proliferação e aumento da apoptose (morte celular), assim como uma diminuição na produção local do estradiol. Nos tumores mamários induzidos em ratos, verificou-se pela ação da tibolona, uma inibição do crescimento desses tumores, semelhantes ao encontrado com os antiestrogênicos, sendo demonstrada, também nesse tecido, uma seletividade sobre os receptores estrogênicos^{69,70}.

Dados bioquímicos indicam que o efeito da tibolona sobre o osso é devido à supressão da remodelação óssea. A tibolona parece inibir a reabsorção óssea e, como os marcadores de formação óssea também são suprimidos, isso se reflete em uma redução geral da remodelação óssea. Esse fato sugere que a tibolona assume um comportamento estrogênico em relação a seu efeito sobre os ossos¹. Semelhante à TRH convencional, aspectos positivos da ação da tibolona sobre o aparelho cardiovascular foram observados, tais como aumento da fibrinólise^{71,72}, aumento da sensibilidade à insulina, redução dos níveis de triglicerídeos e colesterol total⁷³. A lipoproteína A é significativamente reduzida no tratamento com a tibolona¹.

Outros estudos demonstraram uma ação benéfica da tibolona, semelhante aos estrogênios, sobre o fluxo sangüíneo, rendimento cardíaco e também sobre a vasodilatação dependente ou não do endotélio. A somatória dos efeitos positivos sobre o aparelho cardiovascular compensaria de certa forma a ligeira queda dos níveis do HDL-colesterol, observada com o uso da droga⁷³.

A tibolona pode ter resultados benéficos, quando comparada à TRH convencional em algumas situações clínicas, como no caso de pacientes idosas,

com mais de 65 anos, que não tenham sido expostas a estrogênios por muitos anos, pela menor estimulação do tecido mamário e por não causar sangramento vaginal¹. As pacientes com história de endometriose representam outra situação clínica na qual a tibolona aparece como opção mais apropriada, uma vez que suas ações estrogênica e progestagênica combinadas evitam o estímulo de focos residuais de endometriose. Da mesma forma, benefícios sobre a TRH convencional são descritos com o uso da tibolona para pacientes com história de câncer de mama ou endométrio e como terapia coadjuvante ao uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas^{1,8}.

Os resultados provenientes de estudos clínicos realizados com essa droga não apontam qualquer efeito adverso da tibolona sobre o metabolismo da glicose, havendo inclusive, redução da glicemia de jejum semelhante ao observado com o uso de 0,625 mg de estrogênios conjugados⁷⁴. Entretanto, no que diz respeito ao emprego da tibolona em pacientes portadoras de *diabetes mellitus*, a literatura apresenta poucas informações.

Foram demonstrados efeitos junto à função cardiovascular, inclusive com melhora no relaxamento ventricular esquerdo, sugerindo representar um fator protetor adicional contra o desenvolvimento da disfunção cardíaca nas mulheres diabéticas⁷⁵. Estudo com apenas 14 pacientes na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* não insulino-dependente (DMNID), seguidas durante 12 meses, demonstrou que o uso da tibolona pode provocar uma discreta deterioração do controle glicêmico, queda nas concentrações séricas da insulina e ausência de modificações nos níveis séricos dos lipídeos⁷⁶.

Adicionalmente, Feher *et al.*⁷⁷ estudaram 10 pacientes na pós-menopausa portadoras de DMNID em uso de 2,5 mg de tibolona durante 12 meses e observaram um efeito benéfico nos níveis dos lipídeos plasmáticos, o que poderia proteger estas pacientes da doença cardíaca coronária.

Assim, caracteriza-se a população de mulheres na pós-menopausa entre as quais figura a associação com *diabetes mellitus* como um grupo de pacientes merecedoras de atenção e cuidados peculiares, frente às consequências deletérias da deprivação estrogênica, revertendo-se, então, em objetivo do presente estudo.

A tibolona, apresentando uma especificidade tecidual no organismo feminino, determinando efeitos estrogênicos, progestagênicos ou androgênicos, a depender dos tecidos em que atue, bem como, mediante o perfil de alterações no metabolismo dos lipídeos e carboidratos que determina, pode constituir-se em opção viável para a terapia de reposição hormonal nas mulheres diabéticas, justificando a necessidade de estudos que avaliem as implicações clínicas, as modificações metabólicas e os resultados terapêuticos dessa conduta perante essa amostra populacional em especial, sobretudo em nosso meio.

[GDA3] Comentário: Não gostei desses dois últimos parágrafos. Merece uma reformulação. Use frases mais diretas e objetivas. Frases menores.

1.4.Objetivos

O objetivo deste estudo foi determinar o perfil de segurança clínico-laboratorial da terapia com tibolona em pacientes na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* não insulino-dependente.

1.5. Referências Bibliográficas

1. Rymer JM. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12:213-20.
2. Genazzani AR, Gambacciani M. HRT in the third millennium. *Maturitas* 2001; 38(suppl 1):49-55.
3. U.S. Bureau of the Census. Projections of the population of the United States: 1977 to 2050. *Current Population Reports Series N° 704*, 25.
4. Diczfalalusy E. Menopause, developing countries and the 21st century *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 134(Suppl):45.
5. IBGE. Contagem da população 1996. Rio de Janeiro 1997; 1:52.
6. Utian WH. Overview on menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1280-3.
7. Stumpy PG. Pharmacokinetics of estrogen. *Obstet Gynecol* 1990; 75:95-145.
8. Moore RA. Livial: review of clinical studies. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 106(suppl.19):1-21.
9. Wing RR, Mathews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1992; 16:495.
10. Schelienger JL, Pradignac A. Relations entre poids ménopause. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1993; 88:291.

11. Composition at menopause: a controlled longitudinal study. Ann Inter Med Kirchengast S. Interaction between sex hormone levels and body dimensions in postmenopausal women. Hum Biol 1994; 66:481.
12. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body 1995; 123:673.
13. Trémollières FA, Powlles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition change in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1594.
14. Wilklund I. Methods of assessing the impact of climacteric complaint on quality of life. Maturitas 1998; 29:41-50.
15. Silva de Sá MF. Ação dos estrogênios sobre a depressão e a doença de Alzheimer. Rev Bras Med (RBM) 1996; 7.
16. Speroff L. The menopause – A signal for the future. In: LOBO, R.A (ed.). Treatment of the postmenopausal women. New York: Raven Press, 1994:1–8.
17. Sturdee D, Brincat M. The hot flush. In: WHITEHEAD, J.; STUDD, W.W.; MALCON. I. The menopause. Oxford Blackwell Scientific Publications 1998; 24-42.
18. Kronenberg F. Hot flashes. In: LOBO, R.A. (ed.). Treatment of the Postmenopausal Woman. New York: Raven Press 1994:97-117.
19. Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. Psychoneuroendocrinology 1985; 10:325-35.

20. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94:646-50.
21. Nilas L, Christiansen C. Bone mass and its relationships to age and the menopause. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65:697-703.
22. 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].
23. Defronzo RA, Ferrannin E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14:173-94.
24. Sadur CN, Yost TJ, Eckel RH. Insulin responsiveness of adipose tissue lipoprotein lipase is delayed but preserved in obesity. J Clin Endocrinol Metab 1985; 59:1176-82.
25. Skouby SO. Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk. In: LOBO, R.A. (ed.): Treatment of the postmenopausal women: basic and clinical aspects. New York Raven Press 1994:263-9.
26. Gaspard UJ, Gottal JM, Van De Brüler FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. Maturitas 1995; 21:171-8.

[GDA4] Comentário: Rever essas referências de livro. Estão todas citadas diferentemente. Usar um padrão único

27. Sacks FM, Walsh BW. The effects of reproductive hormones on serum lipoproteins: unresolved issues in biology and clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592:272-85.
28. Christiansen C. Hormone replacement therapy for the postmenopausal woman. *Maturitas* 2001; 38 (Suppl. 1):S1-5.
29. Stamfer MJ, Colditz CA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease. A qualitative assessment of epidemiologic evidence. *Prevent Med* 1991; 20: 47-63.
30. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273:199-208.
31. Hulley S, Grady D, Bush T, *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.
32. Grady D, Herrington D, Bittner V, *et al.* Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49-57.
33. The Writing Group For The Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Postmenopausal Women. Principal

Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled trial.
JAMA 2002; 288:321-333.

34. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991; 90:107-10.
35. Potter JD. Hormones and colon cancer. J Natl Cancer Inst 1995; 87:1039-40.
36. 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.
37. Birge SJ, Mortel KF. Estrogens and the treatment of Alzheimer's disease. Am J med 1997; 103 (suppl.3A): 365-455.
38. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. J Epidemiol Biostat 1999; 4:191-210; discussion 210-5.
39. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350:1047-59.
40. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. J Natl Cancer Inst 2000; 92:328-32.
41. Grady D, Ernster VL. Hormone replacement therapy and endometrial cancer: are current regimens safe? J Natl Cancer Inst 1997; 89:1088-9.

42. Pike MC, Peters RK, Cozen W, *et al.* Estrogen/progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1110-6.
43. Doren M, Scheneider HGP. The impact of different HRT regimens on compliance. *Inst J Fertil* 1996; 41:29-39.
44. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:336-43.
45. Habiba MA, Bell SC, Abrams K, Al-Azzawi F. Endometrial responses to hormone replacement therapy: the bleeding pattern. *Hum Reprod* 1996; 11:503-8.
46. Spencer CP, Cooper AJ, Whitehead MI. Management of abnormal bleeding in women receiving hormone replacement therapy. *BMJ* 1997; 15:37-42.
47. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:217-21.
48. Miyagawa K, Rosch J, Stanczyk F, Hermsmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nat Med* 1997; 3:324-7.
49. Christ M, Seyffart K, Wehling M. Attenuation of heart rate variability in postmenopausal women on progestin-containing hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 353:1939-40.

50. Ettinger B, Li D, Klein R. Continuation of postmenopausal hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Menopause* 1996; 3:185-9.
51. Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effects of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6:282-9.
52. Silva de Sá MF. Limitações e perspectivas da mulher climatérica. In: Gikovate F (editor). *Entendendo a mulher além (...) da paciente*. São Paulo; Lemos Editorial; p.123-39, 1999.
53. Barrett-Connor E, Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopause women. Effects of estrogens use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis* 1990; 10:531-4.
54. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, *et al.* A prospective study of maturity onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151:1141-47.
55. Gabal LL, Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. The effect of postmenopausal estrogen therapy on the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Public Health* 1997; 87:443-5.
56. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, *et al.* Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1993; 328:1069-75.

57. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg WE, *et al.* Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Diabetes Care 1998;21: 1589-95.
58. Luotola H, Pyörälä T, Loikkanen M. Effects of natural oestrogen/progestogen substitution therapy on carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women. Maturitas 1986; 8:245-53.
59. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham study. Am Heart J 1987; 114:413-9.
60. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, *et al.* A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Epidemiol 1992;2:665-73.
61. 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.
62. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, *et al.* Oestrogen 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.
63. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frolich M, Kluft C, Krans HMJ. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and

fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:843-9.

64. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas* 1998; 30:295-305.

65. Rymer JM, Chapman MG, Fogelman I. Effects of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994; 4:314-7.

66. Markiewicz L, Gurpide E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogenic antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD 14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990; 35:535-41.

67. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Luisi M, *et al.* Placebo controlled cross-over study of the effects of Org OD14 in postmenopausal women. *Reproduction* 1982; 6:81-91.

68. Meuwissen JH, Wiegerinck MA, Haverkorn MJ. Regression of endometrial thickness in combination with reduced withdrawal bleeding as a progestational effect of tibolone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy. *Maturitas* 1995; 21:121-5.

69. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova A, *et al.* The effects of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cell. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(suppl 1):77-9.

70. Kloosterboer HJ. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of turnours Gynecol Endocrinol 1997; 11(suppl 1):63-8.
71. Walker ID, Davidson JF, Richard A, *et al.* The effects of the synthetic steroid Org OD 14 on fibrinolysis and blood lipids in menopausal women. Thromb Haemostat 1985; 53:303-5.
72. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, *et al.* Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metabol 1997; 82:1752-6.
73. Haenggi W, Lippuner K, Riesen W, *et al.* Long-term influence of postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomized study. Br J Obstet Gynecol 1997; 104:708-17.
74. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis, GB. The effect of tibolone on glucose lipid metabolism in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metabol 1997; 82:251-3.
75. 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.
76. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. Maturitas 1998; 28:271-76.

77. 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.

Paper

2. PAPER

2.1. Resumo

CONTEXTO: as mulheres na pós-menopausa com *diabetes mellitus* não insulino-dependente (DMNID) constituem um grupo com maior risco de doença cardiovascular, visto serem muitas delas obesas, hipertensas e hiperlipidêmicas. A tibolona pode se constituir opção viável para a terapêutica de reposição hormonal nessas pacientes, no entanto são necessários estudos que avaliem as implicações clínicas, modificações metabólicas e resultados terapêuticos da tibolona nesse grupo de pacientes.

OBJETIVO: determinar o perfil de segurança clínico-laboratorial da terapia com tibolona em pacientes na pós-menopausa portadoras de DMNID.

TIPO DE ESTUDO: prospectivo, longitudinal, aberto e não controlado.

LOCAL: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

PARTICIPANTES: 24 pacientes na pós-menopausa portadoras de DMNID, tratadas com 2,5 mg/dia de tibolona, pelo período de 6 meses.

VARIÁVEIS: avaliação clínica, medidas antropométricas (IMC, RCQ e % Gordura), dosagens hormonais (FSH, LH, T₄ livre, TSH), bioquímica sangüínea (uréia, creatinina, bilirrubinas, TGO, TGP, glicose e hemoglobina glicosilada) e ultrassonografia transvaginal (espessura endometrial e volume uterino).

ANÁLISE ESTATÍSTICA: teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov, análise de variância para medidas repetidas e teste “t” pareado para dois períodos, sendo adotado nível de significância de 5%.

RESULTADOS: após 6 meses, todas as pacientes permaneceram em uso da medicação. Como efeitos colaterais, 8,3% apresentaram cefaléia, 8,3% mastalgia e 16,6% sangramento genital. Houve melhora na % de gordura corporal ($43,15 \pm$

6,39 vs $41,76 \pm 5,20$; $p=0,01$) e na pressão arterial diastólica ($87,29 \pm 7,36$ vs $78,33 \pm 11,67$; $p=0,0005$). Não houve variações significativas na pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, IMC e RCQ, bem como nos parâmetros bioquímicos. Houve diminuição dos sintomas climatéricos ($22,17 \pm 7,15$ vs $3,08 \pm 3,33$; $p=0,0001$). A avaliação ultra-sonográfica não revelou variações do volume uterino e espessura endometrial.

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.

PALAVRAS-CHAVE: *diabetes mellitus* não insulino-dependente, tibolona, menopausa.

2.2. Introdução

As mulheres na pós-menopausa apresentam maior risco de alterações no metabolismo dos carboidratos e lipídeos, com aumento da intolerância à glicose, maior resistência periférica à ação da insulina e instalação de um perfil lipídico mais aterogênico¹.

Entre a população de mulheres na pós-menopausa, aquelas com *diabetes mellitus* constituem um subgrupo de alto risco de doença cardiovascular, visto serem muitas delas pacientes obesas, hipertensas e hiperlipidêmicas e, portanto, merecedoras de atenção e cuidados peculiares frente às conseqüências deletérias da deprivação estrogênica². Entretanto, há controvérsias quanto à prescrição de terapia hormonal estroprogestativa para mulheres portadoras de *diabetes mellitus*, devido ao fato de que a associação benéfica entre a TRH e a elevação do HDL-colesterol parece ser atenuada nas pacientes diabéticas³. Além disso, a TRH parece estar relacionada a níveis mais altos de triglicerídeos em mulheres diabéticas, sugerindo que o risco de uma hipertrigliceridemia clinicamente significativa pode ser aumentado na paciente diabética em uso de estrógenos³, de forma que 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 androgênicas⁴, e parece ser eficaz no combate à sintomatologia climatérica⁵, na

redução de incidência de doenças cardiovasculares e na remodelação óssea⁶. A redução da lipoproteína A⁶, bem com a redução significativa nos triglicerídeos séricos⁷ obtidos como a administração da droga, poderiam ser especialmente benéficas nas pacientes diabéticas não insulino-dependentes, nas quais tais fatores são mais implicados na gênese da doença cardíaca coronariana⁸. Mediante o perfil de alterações no metabolismo dos lipídeos e carboidratos que determina, a tibolona pode constituir-se em opção viável para a terapêutica de reposição hormonal nessas pacientes. Há poucos relatos acerca da utilização da tibolona em mulheres com *diabetes mellitus*,^{7,8,9} justificando a necessidade de estudos que avaliem as implicações clínicas, as modificações metabólicas e os resultados terapêuticos dessa conduta perante essa amostra populacional em especial.

Objetivamos neste estudo determinar o perfil de segurança clínico-laboratorial da terapia com tibolona em pacientes na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* não insulino-dependente no período de 180 dias.

2.3. Casuística e metodologia

- Casuística

Foi realizado estudo prospectivo, longitudinal, aberto e não controlado, em que 24 mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* não insulino-dependente, atendidas nos ambulatorios dos Departamentos de Clínica Médica e Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto no período de agosto de 2000 a novembro de 2001, foram tratadas com tibolona pelo período de 180 dias. A idade das pacientes variou entre 47 a 64 anos, média de 57,5 anos $\pm$ 4,8 anos, tendo o último ciclo menstrual ocorrido há pelo menos dois anos, com média de 10,6 anos e apresentavam índice de massa corpórea maior ou igual a 18 Kg / m², além de concentrações séricas de hormônio folículo estimulante (FSH) maior que 20 mUI. Todas as pacientes estavam fazendo uso de dietoterapia e/ou hipoglicemiante oral e não relatavam uso de qualquer medicação hormonal no período de 6 meses antes da inclusão no estudo. Foram critérios de exclusão as pacientes portadoras de *diabetes mellitus* tipo II em uso de insulina, portadoras de tireoidopatias, hepatopatias, com antecedentes de tromboembolismo, e que não desejavam o uso de TRH. Todas assinaram o termo de consentimento informado com o parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP, de acordo com o processo HCRP n^o 7676/99.

Após avaliação clínica e laboratorial inicial, as pacientes receberam o tratamento com 2,5 mg de tibolona diariamente. A terapia hipoglicemiante e a dieta foram mantidas durante toda a pesquisa, e a dieta era composta por 40% de carboidratos, 40% de lipídeos e 20% de proteínas. O acompanhamento clínico foi realizado mensalmente durante os 6 meses de tratamento, onde

eram averiguada pressão arterial, frequência cardíaca, e questionada sobre a presença de sintomas como mastalgia, cefaléia e sangramento vaginal. Com relação aos sintomas climatéricos, utilizamos para avaliação pré e pós-tratamento o Índice de Kupperman¹¹.

- Metodologia:

Para avaliação do peso empregamos o Índice de Massa Corporal (IMC) de Keys, calculado pelo valor do peso dividido pela altura ao quadrado¹². Na avaliação indireta da gordura corporal adotamos a relação cintura/quadril (RCQ)¹³. Foi determinada a gordura corporal medida pela avaliação das pregas cutâneas: a bicipital, a tricipital, a subescapular e a supra-iliaca¹⁴. O valor estimado da porcentagem de gordura total foi obtido pelo somatório das quatros medidas junto à tabela de Durnin & Wommersley¹⁵, que fornece a quantidade de gordura corporal. As medidas das pregas cutâneas foram realizadas pelo mesmo observador.

Amostras sanguíneas foram coletadas pela manhã após 12 horas de jejum nos tempos zero, 3 e 6 meses para a determinação de FSH, LH, T₄ livre, TSH, Uréia, Creatinina, Bilirrubinas, TGO e TGP, Glicose e Hemoglobina Glicosilada.

As dosagens bioquímicas foram realizadas pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da FMRP, enquanto as dosagens Hormonais e da Hemoglobina Glicosilada nos Laboratórios de Fisiologia e Farmacologia

Tocoginecológica, Screening da Tireóide e Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMRP.

Foram realizados exames ultra-sonográficos utilizando equipamento da marca ATL–HDI 3000 (Advanced Technologies Laboratories, USA), acoplado a um transdutor endovaginal de 9 a 5 MHz., para a avaliação da espessura do endométrio e do volume uterino.

- Análise estatística

Para verificar a normalidade ou não da distribuição dos valores amostrais foi utilizado o teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov, não sendo rejeitada a hipótese de normalidade de nenhuma das variáveis.

Para as variáveis com distribuição normal, a comparação entre os valores obtidos no período pré-tratamento e aqueles referentes às fases posteriores da pesquisa (0, 3 e 6 meses), foi realizada utilizando-se a análise de variância para medidas repetidas. Para a comparação entre os valores obtidos em dois períodos específicos do estudo foi utilizado o teste “t” pareado, com nível de significância de 5%.

Todos os procedimentos estatísticos foram realizados utilizando o software *GraphPad Prism version 3.00 for Windows* (GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com)¹⁶.

2.4. Resultados

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 tratamento.

Quanto aos parâmetros clínicos e antropométricos avaliados, 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 quadril/cintura (Tabela1).

Na avaliação dos sintomas climatéricos, por meio da quantificação do Índice de Kupperman¹¹, foi possível identificar melhora após a terapia com tibolona (Figura 1).

Tabela 1. Monitorização dos parâmetros clínicos e antropométricos em mulheres portadoras de DMNID na pós-menopausa, durante o tratamento com tibolona.

	Basal	6 meses	p
Gordura corporal (%)	43,15 ± 6,39	41,76 ± 5,20	0,01*
IMC (kg/m ²)	31,01 ± 5,62	30,87 ± 4,90	0,58
C / Q	0,92 ± 0,06	0,91 ± 0,06	0,69
PAS (mmHg)	135,4 ± 12,85	127,5 ± 18,24	0,06
PAD (mmHg)	87,29 ± 7,36	78,33 ± 11,67	0,0005*
FC (bpm)	77,75 ± 6,41	78,0 ± 5,98	0,88

Nota: resultados apresentados como média ± desvio-padrão; *p < 0,05, em comparação com o período basal (Teste “t” pareado); IMC (índice de massa corporal); C/Q (cintura/quadril); PAS (pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); FC (frequência cardíaca).

Figura 1. Valores do Índice de Kupperman em pacientes portadoras de DMNID na pós-menopausa, antes e após 180 dias de terapia com tibolona (teste “t” pareado, $p < 0,05$).

Não foram observadas variações significativas dos parâmetros bioquímicos avaliados, conforme expressa a Tabela 2. Quanto aos parâmetros hormonais, os níveis de FSH apresentaram redução e os níveis de T_4 livre demonstraram aumento, no período pós-tratamento, quando comparados aos níveis pré-tratamento (Tabela 3).

Tabela 2. Monitorização dos parâmetros bioquímicos durante o tratamento com tibolona, em mulheres portadoras de DMNID, na pós-menopausa.

Basal	6 meses	VR	p
-------	---------	----	---

Uréia (mg/dl)	35,65 ± 17,12	38,64 ± 19,32	10 – 50	0,57
Creatinina (mg/dl)	1,03 ± 0,51	1,06 ± 0,53	0,7 – 1,5	0,84
BT (mg/dl)	0,87 ± 0,42	0,92 ± 0,34	0,2 – 1,2	0,68
BD (mg/dl)	0,22 ± 0,08	0,23 ± 0,07	< 0,3	0,67
BI (mg/dl)	0,65 ± 0,34	0,68 ± 0,29	< 0,8	0,72
TGO (U/l)	30,11 ± 15,75	23,49 ± 7,53	10 – 44	0,06
TGP (U/l)	33,48 ± 15,54	27,28 ± 7,19	10 - 34	0,08

Nota: resultados apresentados como média ± desvio-padrão; Teste “t” pareado, $p < 0,05$; VR (Valores de referência adotados pelo Laboratório Central de Patologia Clínica do HCFMRP-USP); BT (bilirrubina total); BD (bilirrubina direta); BI (bilirrubina indireta); TGO (transaminase glutâmico-oxalacética); TGP (transaminase glutâmico-pirúvica).

Tabela 3. Monitorização dos parâmetros hormonais, durante o tratamento com tibolona, em mulheres portadoras de DMNID, na pós-menopausa.

	Basal	6 meses	p
FSH (mIU/ml)	55,50 ± 26,16	32,99 ± 14,30	0,0006*
LH (mIU/ml)	18,63 ± 9,31	17,19 ± 10,17	0,61

T ₄ livre (ng/dl)	1,10 ± 0,23	1,22 ± 0,29	0,01*
TSH (UIU/ml)	1,64 ± 1,29	1,68 ± 1,36	0,86

Nota: resultados apresentados como média ± desvio-padrão; Teste "t" pareado, *p < 0,05; VR (valores de referência na fase folicular adotados pelo Laboratório Central de Patologia Clínica do HCFMRP-USP).

A análise de variância (ANOVA), aplicada para a avaliação das modificações dos níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada, revelou não haver diferença nas variações de tais parâmetros do metabolismo glicídico entre as pacientes portadoras de DMNID, tratadas com tibolona por 180 dias (Figuras 2 e 3).

Figura 2. Variação dos níveis de glicemia de jejum em mulheres portadoras de DMNID, na pós-menopausa, durante o tratamento com tibolona, por 180 dias.

Figura 3. Variação dos níveis de hemoglobina glicosilada em mulheres portadoras de DMNID, na pós-menopausa, durante o tratamento com tibolona, por 180 dias.

Uma vez que cinco das pacientes estudadas (20,83%) apresentavam história prévia de histerectomia total abdominal, a avaliação ultra-sonográfica da espessura endometrial e do volume uterino foi possível em 19 (79,16%) pacientes da amostra em questão, não sendo evidenciadas variações significativas do volume uterino ($52,74 \pm 21,58$ versus $56,04 \pm 19,43$, $p=0,059$) e espessura endometrial (Figura 4), após 180 dias de tratamento com tibolona.

Figura 4. Variação da espessura endometrial medida por ultra-sonografia transvaginal, em mulheres portadoras de DMNID, na pós-menopausa, durante tratamento com tibolona, por 180 dias.

2.5. Discussão

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

As mulheres diabéticas possuem diversas peculiaridades que as tornam susceptíveis a morbidades associadas. A literatura caracteriza o *diabetes mellitus* não somente pela alteração na homeostasia da glicose-insulina, mas também pela maior prevalência de hipertensão arterial, redução do HDL colesterol e aumento dos triglicerídeos plasmáticos^{17,18}, o que confere a essas pacientes um alto risco para morbimortalidade por doenças cardiovasculares¹⁷.

Com relação às pacientes diabéticas, as quais apresentam um risco cinco a seis vezes mais elevado para doença cardiovascular que as não-diabéticas^{19,20}, as informações sobre o papel da TRH ainda são limitadas. Nessas pacientes, a TRH com estrógenos ou estrógenos mais progesterona está associada com uma melhora da homeostasia da glicose e a 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^{21,22}.

A terapia de reposição hormonal ideal deveria oferecer todos os benefícios em termos de remissão de sintomas, aumento da densidade óssea, proteção

cardiovascular, manutenção da libido e do trofismo urogenital, sem, no entanto, os efeitos deletérios do aumento do risco de câncer de mama, endométrio ou acidentes tromboembólicos. Não há, obviamente, uma droga com todas essas propriedades, mas a individualização de drogas e doses pode ser uma maneira de melhor se atingir esses objetivos. A tibolona possui características que justificam o seu uso como reposição hormonal, com menos riscos de estimulação mamária e endometrial²³.

Há poucos relatos sobre o uso da tibolona em mulheres diabéticas, e nosso estudo relata uma experiência preliminar dessa droga em relação aos parâmetros clínicos e laboratoriais de mulheres portadoras de DMNID na pós-menopausa. Observamos uma diminuição significativa da pressão arterial diastólica após o tratamento com tibolona, fato não observado na avaliação da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca. Tais resultados não são, de todo, compartilhados pela literatura. Feher *et al.*⁹ não demonstraram alterações significativas nas pressões arteriais sistólica e diastólica, em dez pacientes portadoras de DMNID, tratadas com tibolona por doze meses. Em estudo prospectivo, avaliando a influência da terapia com tibolona em 15 mulheres portadoras de DMNID sobre o fluxo cardíaco, Prelevic *et al.*¹⁰, não observaram modificações significativas nas pressões sangüíneas sistólica e diastólica, bem como na frequência cardíaca, após 12 meses de administração de 2,5 mg/dia de tibolona, ao passo que, aumentos significativos foram relatados para o volume de ejeção, débito cardíaco e velocidade de fluxo sangüíneo acima da válvula aórtica. O fato da tibolona promover o relaxamento ventricular esquerdo sugere que a droga pode ajudar na prevenção ou, ao menos, retardar o desenvolvimento da disfunção cardíaca nas mulheres diabéticas¹⁰.

A literatura é escassa também quanto às alterações nos parâmetros bioquímicos durante a terapia com tibolona, sobretudo no que se refere às pacientes diabéticas. No presente estudo não observamos modificações nos níveis de uréia, creatinina, bilirrubinas e transaminases, o que sugere não haver um comprometimento hepático e renal. Tais dados revestem-se de importância, visto terem as mulheres diabéticas 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 diabetes. Uma vez que a redução da glicemia diminui os riscos de dano microvascular e macrovascular no diabetes, 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 renovascular²⁴. Por outro lado, é bem demonstrada na literatura a importância da hipertensão arterial sistêmica na gênese e progressão do comprometimento renal no diabetes, sendo evidente a proteção renal obtida pelos pacientes que preservam níveis tensionais próximos dos estabelecidos como normais²⁵.

Dessa forma, a segurança observada no presente estudo quanto aos parâmetros do metabolismo glicídico e melhora dos níveis tensionais na terapia com tibolona, em mulheres diabéticas na pós-menopausa, certamente reverte-se em benefício adjuvante à redução das complicações próprias do diabetes e da morbimortalidade para esse grupo peculiar de pacientes.

Em estudos, de menor casuística, realizados com pacientes na pós-menopausa portadoras de DMNID em uso de tibolona, Feher *et al.*⁹ e Prelevic *et al.*⁸ também não demonstraram alterações no controle glicêmico. Nossos dados

confirmam esse aspecto, inclusive não havendo alterações da glicemia de jejum e da hemoglobina glicosilada neste grupo de pacientes.

O risco de câncer endometrial está aumentado entre as pacientes diabéticas⁸ daí um maior cuidado com a reposição hormonal dessas pacientes. No endométrio, a tibolona é transformada no Δ_4 -isômero, metabólito este que não tem atividade estrogênica, e sim progestogênica intrínseca, não estimulando o tecido endometrial^{25,27}. Botsis *et al.*²⁸ não identificaram alterações significativas na espessura endometrial e no volume uterino de mulheres saudáveis tratadas com tibolona. Na 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. Obviamente estudos de maior duração e com maiores casuísticas poderão confirmar a segurança da tibolona em relação à proliferação endometrial em terapêutica a longo prazo.

A boa tolerabilidade e a redução dos sintomas climatéricos obtidas com a tibolona têm sido documentadas por vários autores²⁹⁻³¹ e confirmados por nosso estudo. Feher *et al.*⁹ na avaliação de 10 pacientes portadoras de DMNID em uso de 2,5 mg/dia de tibolona, não observaram alterações no peso corporal após 12 meses de tratamento. Na nossa avaliação antropométrica houve uma diminuição na gordura corporal, porém sem mudanças no IMC e RCQ. Com relação aos efeitos colaterais, Ginsburg *et al.*³¹ 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 2,5 mg/dia de tibolona, com taxa de desistência observada de 2,66%. Rymer *et al.*⁴ e Bjarnason *et al.*⁷ encontraram taxas de 20% para sangramento genital. Na nossa casuística, constituída por pacientes com maior

morbidade, encontramos taxas próximas as da literatura: 16,6% de sangramento; 8,3% de mastalgia e 8,3% de cefaléia. Não observamos abandono no tratamento durante o estudo. Tais dados nos fazem supor que a tibolona é um medicamento de fácil aderência, mesmo em pacientes com patologias associadas.

Em resumo, na casuística estudada de mulheres na pós-menopausa portadoras de DMNID, tratadas com tibolona na dosagem de 2,5 mg/dia durante 6 meses, encontramos alívio da sintomatologia climatérica e boa tolerabilidade à medicação, refletida pela boa taxa de adesão ao tratamento e pelos diminutos e leves efeitos colaterais, ausência de alterações no controle glicêmico e dosagens bioquímicas, e ausência de efeitos estimulatórios na espessura endometrial.

2.6. Referências bibliográficas

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, R.A (ed.). *Treatment of the post menopausal women*. New York: Raven Press, 1994:1–8.
3. 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.
4. Rymer JM, Chapman MG, Fogelman I. Effects of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994; 4:314-17.
5. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Luisi M, *et al.* Placebo controlled cross-over study of the effects of Org OD14 in postmenopausal women. *Reproduction* 1982; 6:81-91.
6. Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapmen M, Stevenson JC. Effects of tibolone on serum concentrations lipoprotein (a) in postmenopausal women. *Maturitas* 1993;128:259-62.
7. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, *et al.* Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82:1752-6.

8. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1998; 28:271-76.
9. 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.
10. 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.
11. Kupperman HS, Blatt MHG, Weisbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metabol* 1953; 13:688-703.
12. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25:329.
13. 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.
14. Guedes DP. *Composição corporal: Princípios, técnicas e aplicações*. 2ed. Londrina: Editora APEF, 1994:55.
15. Durnin JVGA, Wormersley 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.

16. Motulsky HJ. Analyzing Data with GraphPad Prism. GraphPad Software Inc., San Diego CA, www.graphpad.com; 1999.
17. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3:463-524.
18. Austin M. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:2-14.
19. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 114:413-19.
20. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, *et al.* A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992;2:665-73.
21. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, *et al.* Oestrogen 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.
22. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frolich M, Kluft C, Krans HMJ. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:843-9.

23. Rymer JM. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12:213-20.
24. Leslie RD, Pozziilli P. An introduction to new advances in diabetes. *Diabetes Res Rev* 2002;18(suppl 1):1-6.
25. Smith A. The treatment of hypertension in patients with diabetes. *Nurs Clin North Am* 2001; 36(suppl 2):273-89.
26. 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.
27. Kloosterboer HJ. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of turnours *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(suppl.1):63-8.
28. 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.
29. Trevoux R, Dieulangard P, Blum A. Efficacy and safety of ORG OG in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1983; 5:89-96.
30. Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of Org OD14. *Maturitas* 1987;(suppl 1):3-13.
31. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone over 8 year. *Maturitas* 1995; 21:71-6.

2.7. Summary

CONTEXT: Postmenopausal women with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) represent a high risk group since many of them are obese, hypertensive and hyperlipidemic, with a higher risk for cardiovascular disease. Tibolone may represent a viable option for the hormonal replacement therapy of these patients. There is the need for studies assessing the clinical implications, metabolic modifications and therapeutic results of tibolone in this group of patients.

OBJECTIVE: To determine the clinical-laboratory safety profile of tibolone treatment in postmenopausal women with NIDDM over a period of 180 days.

TYPE OF STUDY: Prospective, longitudinal, open and uncontrolled.

PLACE: University Hospital, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto.

PARTICIPANTS: 24 postmenopausal women with NIDDM treated with 2.5 mg/day tibolone.

VARIABLES: Clinical evaluation, anthropometric measurements (BMI, WHR and % body fat), blood determinations (FSH, LH, free T₄, TSH, urea, creatinine, bilirubins, GOT and GPT, glucose, and glycosylated hemoglobin), and transvaginal ultrasonography (endometrial thickness and uterine volume).

STATISTICAL ANALYSIS: Non-parametric Kolmogorov-Smirnov test, repeated measures analysis of variance and paired *t*-test for two periods, with the level of significance set at 5 %.

RESULTS: After 6 months, all patients continued to use the medication. Side effects were headache in 8.3% of patients, mastalgia in 8.3%, and genital bleeding in 16.6%. There was an improvement in % body fat (43.15 ± 6.39 vs 41.76 ± 5.20 ;

p=0.01) and diastolic arterial pressure (87.29 ± 7.36 vs 78.33 ± 11.67 ; p=0.0005).

There were no significant variations in systolic arterial pressure, heart rate, BMI or WHR in the biochemical parameters. There was a reduction in the climacteric symptoms (22.17 ± 7.15 vs 3.08 ± 3.33 ; p=0.0001) and ultrasonography showed no changes in uterine volume or endometrial thickness.

CONCLUSION: Treatment with tibolone for 180 days showed a good clinical-laboratory safety profile in postmenopausal women with NIDDM.

KEY WORDS: Non-insulin-dependent diabetes mellitus, Tibolone and menopause.