

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

EFEITO DA TIBOLONA EM MULHERES
DIABÉTICAS NA PÓS-MENOPAUSA

ANA KARLA MONTEIRO SANTANA DE OLIVEIRA FREITAS

Ribeirão Preto

2006

ANA KARLA MONTEIRO SANTANA DE OLIVEIRA FREITAS

**EFEITO DA TIBOLONA EM MULHERES
DIABÉTICAS NA PÓS-MENOPAUSA**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina, Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani

Ribeirão Preto

2006

Freitas, Ana Karla Monteiro Santana de Oliveira

Efeito da tibolona em mulheres diabéticas na pós-menopausa.
Ribeirão Preto, 2006

49 p. : il. ; 29,7 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto/USP – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Ferriani, Rui Alberto

1. Tibolona.
2. Menopausa.
3. Climatério.
4. Diabetes mellitus tipo 2.

A *Deus*, por ter permitido chegar e até aqui e crer que com ele nada nos faltará. A *Rafael e Gabriela*, a minha própria vida. A *Reginaldo*, o meu amor. A *Joilson e Eunice*, a minha admiração e gratidão. A *Reginaldo e Elsie*, o meu respeito. A *Joilson Júnior, Sylvinha e George*, a minha irmandade e amizade. Aos **meus familiares**, o meu carinho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Às *pacientes* que tornaram este trabalho realidade, a minha gratidão pela confiança depositada e pelo carinho tantas vezes demonstrado.

Ao Professor Dr. *Rui Alberto Ferriani*, exemplo de dedicação, respeito e ética profissionais. 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.

Ao *Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá*, brilhante virtude acadêmica, pelos inúmeros ensinamentos.

À Comissão de Pós-graduação em Tocoginecologia, em especial à Professor *Jurandy Moreira de Andrade* pelo exemplo profissional e apoio.

As Professoras *Maria Matheus de Sala* e *Rosana Maria dos Reis*, 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, Francisco José Cândido dos Reis e Aderson Tadeu Berezowski*, pela colaboração durante este trabalho.

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

À amiga *Ilza Alves Rezende Mazzocato*, meu ponto de apoio durante a Pós-graduação, exemplar na atuação profissional, incondicional no afeto e na solidariedade. Para sempre meu carinho e minha gratidão

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, Maria Aparecida Carneiro Vasconcelos e Maria Auxiliadora Pádua Rosa*, pelo carinho sempre demonstrado e pela cooperação constante, fiel e verdadeira.

A todos os colegas pós-graduandos, pelas muitas oportunidades com as quais aprendemos e crescemos juntos, tornando-nos, especialmente, amigos. E de modo muito especial a *Márcia Neves de Carvalho, Carolina Sales V. Macedo, Elisa Melo Ferreira e Alessandra Aparecida Vireque*.

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 e Gabi, tranquilizando um coração dividido entre o ideal e o medo. Eternamente, muito obrigada!

Às Famílias *Ferreira* e *Jorge*, pela generosidade de seu carinho e seu afeto.

À Profa. Dra. *Técia Maria de Oliveira Maranhão*, cuja sabedoria acadêmica devo a gratidão do rumo certo, condução nos primeiros e decisivos passos.

À Profa. Dra. *Anagloria Pontes*, pelo carinho sempre demonstrado e pela cooperação constante, fiel e verdadeira

A todos os que fazem o *Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*, pela colaboração e contribuição inegáveis e sempre presentes.

Aos que fazem o *Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte* e, em especial, à *Maternidade Escola Januário Cicco*, casa que carinhosamente me acolhe na volta ao ninho.

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar a influência da terapia com tibolona no metabolismo dos carboidratos e lipídeos de pacientes na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2.

Método: estudo prospectivo, longitudinal, aberto e controlado envolvendo 24 mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2, com média de idade de $57,5 \pm 4,8$ anos, tratadas seqüencialmente com placebo (6 meses) e tibolona-2,5 mg/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: com os 6 meses de uso da tibolona, evidenciamos reduções significativas nos sintomas climatéricos avaliados através do índice de Blatt-Kuperman, assim como no percentual de gordura corporal, circunferência abdominal, pressão arterial diastólica, e níveis séricos de transaminases, triglicerídeos e HDL-colesterol. Não houve variações significativas nos níveis de glicose e insulina de jejum, hemoglobina glicada, área sobre a curva da glicose, área sobre a curva da insulina, índice QUICKI, colesterol total e LDL-colesterol. A avaliação ultra-sonográfica não revelou variações significativas do volume uterino e espessura endometrial. Efeitos colaterais surgiram apenas durante o primeiro mês de uso da tibolona (cefaléia e mastalgia em 8,3% e sangramento genital em 16,6%).

Conclusão: o tratamento com tibolona em curto prazo mostrou-se uma alternativa viável para pacientes na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2.

Unitermos: *Diabetes mellitus* tipo 2, Tibolona, Menopausa, Climatério.

SUMMARY

Objective: to determine the effects of tibolone on the glycemc and lipid metabolism in postmenopausal women with Type 2 *diabetes mellitus*.

Method: a prospective, longitudinal, open and controlled study involving 24 postmenopausal women with Type 2 *diabetes mellitus* sequentially treated with placebo (6 months) and 2.5 mg/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: After 6 months the tibolone use, we observed significant reductions in the climacteric symptoms evaluated by the Blatt-Kupperman index, % body fat, abdominal circumference, diastolic arterial pressure, and in the serum levels of aminotransferases, triglycerides and HDL-cholesterol. There were no significant variations in fasting glucose and insulin levels, glycosylated hemoglobin, glucose-area under the curve (AUC), insulin-AUC, quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), total cholesterol and LDL-cholesterol levels. Ultrasonographic evaluation showed no significant changes in uterine volume or endometrial thickness. Side effects were present only during first months of tibolone use (headache and mastalgia in 8.3% and genital bleeding in 16.6%).

Conclusion: The short-term treatment with tibolone showed to be a good alternative for postmenopausal women with Type 2 *diabetes mellitus*.

Key Words: Type 2 *diabetes mellitus*; Tibolone; Menopause; Climacteric.

ÍNDICE

RESUMO

SUMMARY

INTRODUÇÃO.....	01
Climatério e Alterações Metabólicas.....	03
Diabetes Mellitus	05
Terapia Hormonal no Climatério	07
Reposição Hormonal e Diabetes	10
Tibolona	12
OBJETIVOS.....	16
PACIENTES E MÉTODOS	18
RESULTADOS	23
DISCUSSÃO.....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS	

I - Protocolo de Pesquisa

II - Termos de Consentimento Pós-Infomação

III - Metodologia

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O século XX foi marcado por uma transformação social muito significativa, com um rápido aumento da população idosa. A expectativa de vida para a mulher americana em 2050, segundo o *US Census Bureau*¹ será de 81 anos e para os homens de 71,8 anos. Esse fenômeno é mundial, não limitado às sociedades ricas². A evolução da expectativa de vida da mulher brasileira aumentou de 52,8 anos em 1950, para 72,5 anos em 2000³. Dados do censo 2000, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, revelam uma população total de 169.799.170 brasileiros, sendo 86.223.155 mulheres, das quais 14.508.639 estão com 50 anos ou mais e 3.598.591 estão vivendo além dos 70 anos³.

Estudos mostram que não houve grande mudança na idade da menopausa entre os tempos antigos e os atuais^{4,5}. Em 2570 mulheres norte americanas estudadas, a idade da menopausa encontrada foi de 51,2 anos, tendo como único fator relacionado à ocorrência mais precoce da menopausa o tabagismo⁶. Entre as brasileiras a idade média da menopausa foi de 51,3 anos, não sendo essa associada com característica socioculturais, demográficas e econômicas⁷.

Com a idade da menopausa se mantendo constante e em decorrência do aumento da expectativa de vida, estima-se que 90% das mulheres irão atingir os 65 anos, sendo que a maioria viverá no mínimo um terço de suas vidas na pós-menopausa^{8,9}.

O climatério, fase da vida da mulher na qual ocorre a transição entre o período reprodutivo e a senilidade, tem com marcador biológico a menopausa, e é caracterizado por alterações endócrinas, somáticas e psicológicas, relacionadas à diminuição dos níveis estrogênicos e ao processo de envelhecimento.

Climatério e Alterações Metabólicas

A deficiência estrogênica que acompanha o climatério leva a repercussões nos órgãos-alvo, as quais, face a ampla distribuição corpórea dos receptores estrogênicos, são sistêmicas e profundas, manifestando-se por sintomas vasomotores¹⁰, atrofia genital¹¹, sintomas depressivos, distúrbios do sono, alterações da memória e função sexual¹², osteoporose¹³ e alterações cardiovasculares desfavoráveis¹⁴, implicando na piora significativa da qualidade de vida das pacientes¹⁵ e contribuindo para o aumento decorrente de doenças crônicas¹⁴.

Após a menopausa ocorrem importantes alterações metabólicas, como o aumento do peso corporal e as modificações na distribuição de gordura¹⁶⁻¹⁸. O sedentarismo e a diminuição do gasto energético do metabolismo associados ao aumento na ingestão alimentar, contribuem para o ganho de peso com a idade^{16,19}. 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 influenciada pelo hipoestrogenismo e hiperandrogenismo relativo^{19,20}. Nesta fase da vida ocorre a deteriorização do metabolismo dos carboidratos leva a queda progressiva da sensibilidade à insulina, de forma que as mulheres na pós-menopausa apresentam maior resistência insulínica, quando comparadas a mulheres na pré-menopausa²¹.

A hiperinsulinemia compensatória da pós-menopausa pode promover alterações vasculares que também representam fator agravante para o risco de doença cardiovascular, por promoção direta da aterogênese²¹. 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 simpático²².

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 insulina²³. 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 aterogênese²⁴. A fibrinólise, por sua vez, diminui perante a hiperinsulinemia, na medida em que esta aumenta a síntese e a liberação do inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1 (PAI-1) nos hepatócitos, fenômeno esse que concorre para a possibilidade de trombose²⁴.

Alterações no perfil lipídico, secundárias a deficiência estrogênica, levam à aterogênese vascular e à doença cardiovascular. As concentrações séricas de colesterol total se elevam, acompanhado de diminuição dos níveis de HDL colesterol (lipoproteína de alta densidade), elevação de LDL colesterol (lipoproteína de baixa densidade) e triglicerídeos²⁵. A lipoproteína de alta densidade (HDL) é considerada como o colesterol que protege o sistema cardiovascular da aterosclerose, sendo o LDL colesterol responsável pela aterogênese^{26,27}.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por altos níveis sanguíneos de glicose devido a deficiência de insulina (*diabetes mellitus* tipo 1) ou a resistência à insulina e diminuição da regulação da secreção da insulina (*diabetes mellitus* tipo 2)²⁸. Calcula-se que mais de 150 milhões de pessoas em todo mundo sejam portadoras de *diabetes mellitus*. Estima-se que esse número dobre até 2025 devido ao crescimento populacional e ao aumento nos fatores que predis põem os indivíduos para o diabetes tipo 2, tais como envelhecimento, dieta inadequada, obesidade, e vida sedentária²⁹. Entre as mulheres americanas com 50 a 59 anos calcula-se que 12,5% sejam acometidas pelo *diabetes mellitus* tipo 2, sendo observado aumento de sua incidência com a idade, atingindo 17% a 18% das mulheres após os 60 anos³⁰. Em estudo realizado na cidade de Ribeirão Preto a prevalência de *diabetes mellitus* tipo 2 na população feminina entre 50 a 59 anos foi de 13,5%, e de 23,1% na faixa etária dos 60 a 69 anos³¹.

As complicações ocorrem como resultado do mau controle metabólico e desenvolvem-se ao longo dos anos, resultando em um aumento da morbidade e mortalidade. Podem ser macrovascular (doença cardiovascular) e microvascular (retinopatia, nefropatia e neuropatia). O *American Diabetes Association* (ADA), *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostraram que o controle glicêmico é fundamental na prevenção e controle das complicações³²⁻³⁴.

O risco de doença coronariana é cinco vezes maior em diabéticas, comparadas às mulheres sem diabetes³⁵. Sabe-se ainda que as mulheres diabética têm probabilidade quatro vezes maior de morte em decorrência do infarto do miocárdio que os homens diabéticos³⁶. A ocorrência de diabetes é responsável por um aumento no risco de doença cardiovascular, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral em mulheres, tanto na pré quanto na pós-menopausa. No estudo Framingham, a incidência de infarto do miocárdio, angina e morte súbita foi duas vezes maior em pacientes diabéticas quando comparadas a não diabéticas³⁷. Os mecanismos implicados neste aumento de risco cardiovascular ainda não estão claramente definidos, sendo incluídos fatores metabólicos e hemodinâmicos geralmente associados com o diabetes, tais com dislipidemia, hipertensão arterial, disfunção endotelial, estresse oxidativo vascular aumentado, anormalidade na função plaquetária, coagulação e fibrinólise³⁸.

Terapia hormonal no climatério

A terapia de reposição hormonal (TH), estrogênica isolada (TE) ou estroprogestativa, representa o tratamento de escolha na prevenção das complicações decorrentes do decréscimo de estrogênio, após a menopausa, com efeitos benéficos estabelecidos sobre a qualidade de vida das pacientes dessa fase, desde alívio da sintomatologia climatérica até a possível redução da incidência de doenças de elevada morbimortalidade, como as fraturas vertebrais e de quadril³⁹.

Com base em estudos observacionais, TH, até meados da década passada, era indicada para compor, entre outras medidas, a proteção cardiovascular das mulheres no período pós-menopáusico^{40,41}.

Após a publicação de alguns estudos clínicos randomizados questionando o papel da TH na prevenção secundária das doenças cardiovasculares⁴²⁻⁴⁴ e publicação do *Women's Health Initiative* (WHI) em 2002⁴⁵, contrapondo-se aos efeitos de cardioproteção primária da TH, estabeleceu-se grande conflito no conhecimento vigente até então de prevenção das doenças cardiovasculares pela TH.

A TH tem demonstrado ao longo dos anos, com base em estudos animais, observacionais em humanos e ensaios clínicos, promover benefícios na proteção cardiovascular. São vários os mecanismos através dos quais os estrogênios atuam: impacto favorável no perfil lipídico, efeito antiaterosclerótico direto nas artérias; aumento das prostaciclina e óxido nítrico, causando vasodilatação e dificultando a agregação plaquetária; vasodilatação por mecanismos independentes do endotélio; ações inotrópicas diretas no coração e grandes vasos; diminuição da resistência insulínica; atividade antioxidante; impacto favorável na fibrinólise; inibição do crescimento e migração das células musculares lisas do vaso,

impedindo o espessamento da íntima; proteção das células endoteliais contra lesões; e redução dos níveis da enzima conversora de angiotensina e renina⁴⁶.

Os benefícios da reposição estrogênica estão bem documentados no que diz respeito à prevenção da perda óssea¹³ e proteção contra o câncer colorretal⁴⁷. Resultados contraditórios ainda persistem em relação a um possível efeito benéfico da TH na redução da incidência da doença de Alzheimer^{48,49}. Por outro lado, a TH pode se associar a um risco de câncer de mama de cerca de 2% por cada ano de uso⁵⁰.

Dados do *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*⁵¹ demonstraram um aumento do risco relativo de câncer de mama no grupo de usuárias de TH, o qual se correlacionou com o tempo de uso, tornando-se significativo após o período de cinco anos. A adição de um progestagênio à TH aumenta de forma significativa o risco dessa neoplasia, quando comparado ao uso isolado de estrogênios⁵². O estudo britânico *Million Women Study* (MWS) confirmou o risco aumentado de câncer de mama, bem como foi o primeiro estudo a mostrar um risco de aumento da mortalidade por câncer de mama⁵³.

A adição de um progestagênio no tratamento hormonal do climatério tem como objetivo 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^{54,55}. 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-menopausa⁵⁶. Além disso, por seu antagonismo natural aos estrogênios, o progestagênio poderia determinar prejuízo

ou abolição de alguns efeitos benéficos, especialmente em relação ao sistema cardiovascular⁵⁷⁻⁶².

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^{63,64}.

Dentre os principais motivos alegados para a não-adesão ao tratamento merecem destaque à 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 tromboembólicos⁶⁵.

Reposição hormonal e diabetes

A terapia de reposição hormonal apresenta alguns efeitos benéficos em relação ao metabolismo glicídico⁶⁶. Uma diminuição do risco de desenvolver *diabetes mellitus* tipo 2 foi observada entre usuárias de TH, quando comparadas a não usuárias^{35,67}. Os resultados de três estudos sugerem que a TH leva a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuição dos níveis plasmáticos de insulina e glicose em mulheres na pós-menopausa^{45,66,68}. Em um estudo, a associação estrógeno/progesterona mostrou reduzir os níveis de insulina e glicose de jejum quando comparada ao placebo⁴¹. Os estrógenos agem sobre o metabolismo dos carboidratos e da insulina promovendo aumento da tolerância à glicose, um provável mecanismo de seu papel cardioprotetor^{24,69}.

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 LDL²⁵.

Embora a TRH venha sendo 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^{37,70}, as informações acerca do seu impacto clínico são ainda limitadas. Nas diabéticas, a TH com estrogênios ou estrogênios mais progestagênios 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 TH e a elevação do HDL-colesterol parece ser atenuada nas pacientes diabéticas⁷¹. Além disso, a TH

parece estar relacionada com níveis proporcionalmente mais altos de triglicédeos em mulheres diabéticas, sugerindo que o risco de uma hipertrigliceridemia clinicamente significativa pode ser aumentado na paciente diabética em uso de estrógenos⁷¹. Com relação ao metabolismo glicídico, dois estudos demonstraram que a TH com 17- β estradiol por via oral, em mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2, apresenta, a curto prazo, melhora na homeostasia da glicose^{72,73}.

Tibolona

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 -isômero⁸. Sua administração, liberada no Reino Unido para prescrição a mulheres na pós-menopausa, desde abril de 1991 e no Brasil desde novembro de 1992, é feita por via oral na dose de 2,5 mg/dia. Após a sua administração oral a droga é absorvida de forma rápida e completa. Os 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 digestiva⁷⁴. A tibolona passa por um alto efeito de primeira passagem, e é extensamente metabolizada no fígado e provavelmente nos intestinos. Uma das reações metabólicas mais importantes da fase I são a formação do 3 α e 3 β -hidróxido-tibolona através da redução do grupo 3-ceto em grupos 3 α -hidróxido ou 3 β -hidróxido, e a formação do Δ^4 -isômero por isomerização da ligação dupla $\Delta^{5(10)}$ em uma ligação dupla $\Delta^{4(10)}$. Outras reações da fase I incluem uma redução nos metabólitos $\Delta^{4(10)}$ de dupla ligação para 5 α ,10-dihidro ou 5 β ,10-dihidro metabólitos, e a hidroxilação no C2 e C7^{75,76}. A reação metabólica mais importante da fase II é a sulfatação do grupo hidroxil da tibolona no C17 e dos grupos hidroxil no C3 formados durante o metabolismo da fase I. Na circulação, cerca de 75% da tibolona e seus metabólitos estão presentes na formas sulfatadas. O metabolismo local bem como as sulfatases locais pode contribuir para seletividade tecidual^{75,76}.

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 progestagênicos e androgênicos, manifestando uma ação progestagênica ou androgênica, a depender do tecido-alvo⁷⁵.

A tibolona mostrou-se eficaz no combate à sintomatologia da mulher na menopausa, 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 melhoria da depressão, vigor e libido estão relacionados à ação androgênica do metabólito Δ^4 -isômero^{75,77}.

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 estradiol⁷⁸.

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 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 estrogênicos⁷⁹⁻⁸¹. Além disso, estudos não têm demonstrado efeito da tibolona na densidade mamária, sendo seu efeito estatisticamente semelhante ao efeito placebo, enquanto estrogênio e progestogênio aumentam a densidade^{82,83}. Contrariamente ao esperado, o MWS observou um risco relativo para a tibolona (1,45), intermediário entre o estrogênio isolado e a terapêutica combinada⁵³.

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 ossos⁸.

Semelhante à TH convencional, aspectos positivos da ação da tibolona sobre o aparelho cardiovascular foram observados, tais como aumento da fibrinólise^{84,85}, aumento da sensibilidade à insulina, redução dos níveis de triglicérides e colesterol total⁸⁶. A lipoproteína A é significativamente reduzida no tratamento com a tibolona⁸.

Outros estudos demonstraram uma ação benéfica da tibolona, semelhante aos estrogênios, sobre o fluxo sanguíneo, 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 droga⁸⁶.

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 conjugados⁸⁷. Entretanto, no que diz respeito ao emprego da tibolona em pacientes portadoras de *diabetes mellitus*, a literatura apresenta poucas informações⁸⁸⁻⁹⁰.

Assim, caracteriza-se a população de mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* como um grupo de pacientes merecedoras de atenção e cuidados peculiares, frente às conseqüências deletérias da deprivação estrogênica e os riscos cardiovasculares aumentados. Há, entretanto, poucos relatos acerca da utilização da TH, particularmente da tibolona, em mulheres com *diabetes mellitus*, 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, a proposição do presente estudo foi avaliar pacientes diabéticas na pós-menopausa submetidas a tratamento com tibolona.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Avaliar a influência da terapia com tibolona no metabolismo dos carboidratos e lipídeos de pacientes na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2.

PACIENTES E MÉTODO

3. PACIENTES E MÉTODO

Durante o período de agosto de 2000 a agosto de 2002 foi realizado estudo prospectivo, longitudinal, aberto e controlado, com 24 mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2, atendidas nos ambulatórios dos Departamentos de Clínica Médica e Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP. Os critérios de inclusão foram: idade entre 45 e 65 anos, índice de massa corporal $\geq 18 \text{ kg/m}^2$, último ciclo menstrual espontâneo ocorrido há, pelo menos, dois anos, ou concentrações séricas de hormônio folículo estimulante (FSH) superiores a 40 mUI/ml. Todas as pacientes estavam realizando controle dietético e fazendo uso de 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 2 em uso de insulina, portadoras de tireoidopatias, hepatopatias, com antecedentes de tromboembolismo, e que não desejavam o uso de TH. 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 n^o 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 *diabetes mellitus* 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 6^o 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). As pacientes não tinham conhecimento do tipo de medicação usada durante cada tempo da pesquisa. 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%) estavam em uso de inibidor da enzima conversora de 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, nos diversos tempos da pesquisa, foi realizada utilizando-se o índice menopausal de Blatt-Kupperman⁹¹.

Para avaliação das prováveis modificações nutricionais, empregamos o Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pelo valor do peso corporal (em Kg) dividido pela altura (em metro) ao quadrado⁹². Além disso, adotamos a medida menor circunferência abdominal (CA) e da relação cintura/quadril (RCQ), para avaliação indireta da distribuição da gordura corporal⁹³. Foi determinada a gordura corporal medida pela avaliação das pregas cutâneas bicipital, tricipital, subescapular e supra-ilíaca⁹⁴. O valor estimado da porcentagem de gordura total foi obtido pelo somatório das quatro medidas junto à tabela de Durnin & Wormersley⁹⁵, que fornece a quantidade de gordura corporal. As determinações de todos os parâmetros clínicos foram realizadas sempre pelo mesmo observador.

Em todos os tempos da pesquisa, amostras sanguíneas foram coletadas pela manhã, após 12 horas de jejum, para a determinação do perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos), hemoglobina glicada, uréia, creatinina, bilirrubinas, aspartato-aminotransferase, alanina-aminotransferase, da glicose e da insulina após teste oral de tolerância à glicose com 75 gramas de dextrose (TOTG – 75 gramas). As dosagens bioquímicas e hormonais foram realizadas de acordo com rotinas laboratoriais padronizadas junto aos 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.

Os critérios de normalidade para a interpretação das curvas de glicose foram estabelecidos conforme recomendações do comitê de Diagnóstico e Classificação de *Diabetes Mellitus*²⁸ e da Associação Americana de Diabetes³².

As áreas sob as curvas da glicose (ASCG) e insulina (ASCI) após TOTG foram calculadas utilizando-se, no programa *Excell for Windows*, a fórmula [glicose ou insulina de jejum + 2(glicose ou insulina com 30min + glicose ou insulina com 60min + glicose ou insulina com 90min) + glicose ou insulina com 120min] x 15.

A resistência insulínica foi determinada por meio do QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), segundo Radzinsky⁹⁶: $QUICKI = 1/[\log(\text{insulina de jejum}) + \log(\text{glicose de jejum})]$.

Foram realizados exames ultra-sonográficos utilizando equipamento da marca ATL–HDI 3000 (Advanced Technologies Laboratories, USA), acoplado a transdutor endovaginal de 9 a 5 MHz., para a avaliação da espessura do endométrio e do volume uterino. A espessura endometrial foi avaliada medindo-se à 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 de 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, www.graphpad.com)*⁹⁷ e o nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

As pacientes incluídas apresentaram média de idade de $57,5 \pm 4,8$ anos (idade mínima de 47 e máxima de 64 anos), tempo de menopausa de $10,6 \pm 5,4$ anos e índice de massa corporal de $31,0 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$ (variação de 25,2 a 44,6 kg/m^2). Evidenciamos boa adesão ao tratamento no grupo estudado, não tendo ocorrido desistências entre as pacientes inicialmente recrutadas.

Na avaliação dos sintomas climatéricos, os escores 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 ($13,6 \pm 6,8$; $p < 0,05$) e 2 ($3,1 \pm 3,3$; $p < 0,05$) da pesquisa (Gráfico 1). 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 ($-8,8 \pm 7,4$).

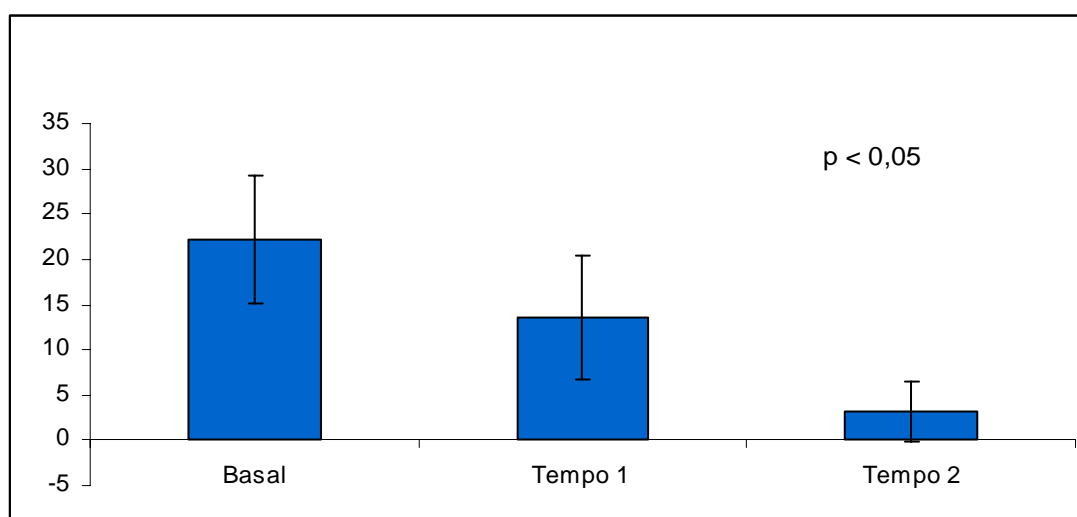


Gráfico 1. Média \pm desvio padrão do Índice Menopausal de Blatt-Kupperman em mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2, monitorizadas durante 12 meses de seguimento da pesquisa, sendo 6 meses com placebo (tempo 1) e 6 meses com tibolona (tempo 2).

Quanto aos parâmetros clínicos e antropométricos, o tratamento com tibolona por seis meses associou-se com reduções significativas da circunferência abdominal, percentagem de gordura corporal e níveis da pressão arterial diastólica. Não houve variações significativas quanto aos níveis da pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, índice de massa corporal e relação cintura/quadril (Tabela 1).

Tabela 1. Monitorização dos parâmetros clínicos e antropométricos em mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2 (n=24), durante 12 meses de seguimento da pesquisa, sendo 6 meses com placebo (tempo 1) e 6 meses com tibolona (tempo 2).

	Basal	Tempo 1	Tempo 2
Gordura corporal (%)	43,15 ± 6,39	43,3 ± 5,94 [†]	41,76 ± 5,20*
Índice de massa corporal (kg/m ²)	31,01 ± 5,62	31,37 ± 5,66	30,87 ± 4,90
Circunferência Abdominal (cm)	97,98 ± 11,45	99,33 ± 11,89 [†]	96,08 ± 9,33*
Relação Cintura / Quadril	0,92 ± 0,06	0,92 ± 0,06	0,91 ± 0,06
Pressão arterial sistólica (mmHg)	135,4 ± 12,85	134,2 ± 18,4	127,5 ± 18,24
Pressão arterial diastólica (mmHg)	87,29 ± 7,36	87,71 ± 9,55 [†]	78,33 ± 11,67*
Frequência cardíaca (bpm)	77,75 ± 6,41	81,08 ± 6,69	78,00 ± 5,98

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.

A análise de variância (ANOVA), aplicada para a avaliação das modificações dos níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicada (Gráfico 2), insulina de jejum, área sob a curva da glicose, área sob a curva da insulina e índice QUICKI não revelou alterações significativas nesses parâmetros de avaliação do metabolismo glicídico, durante as diversas fases da pesquisa (Tabela 2).

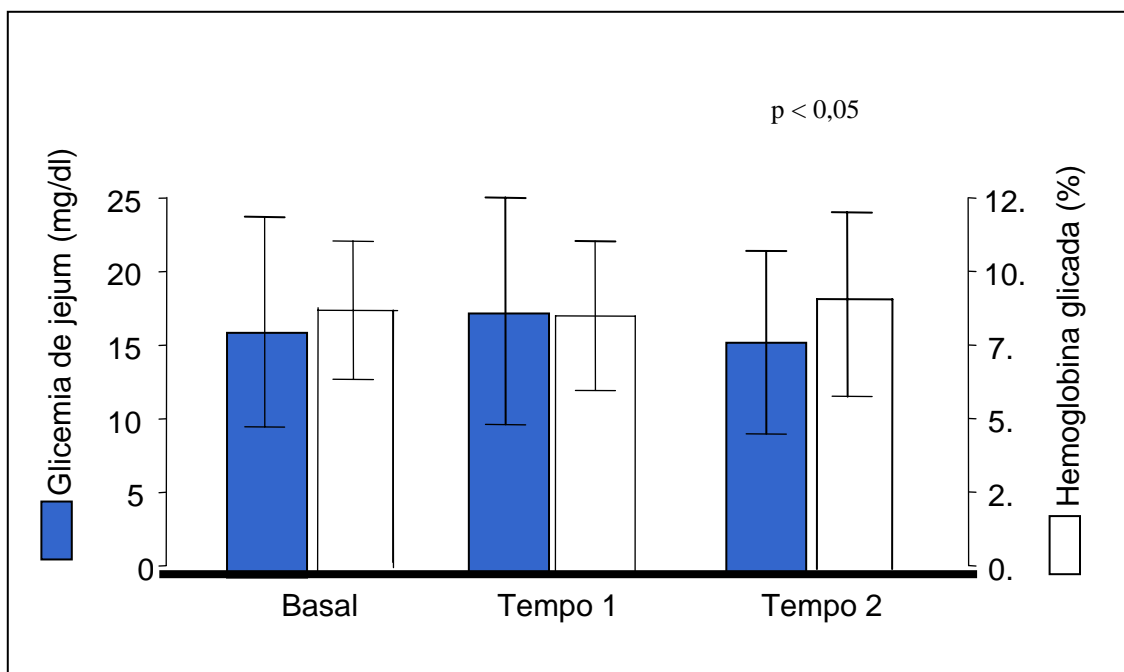


Gráfico 2. Distribuição dos valores médios de glicemia de jejum e hemoglobina glicada em mulheres na pós-menopausa portadoras de DM tipo 2, monitorizadas durante 12 meses de seguimento da pesquisa, sendo 6 meses com placebo (tempo 1) e 6 meses com tibolona (tempo 2).

Tabela 2. Monitorização dos parâmetros do metabolismo glicídico em mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2 (n=24), durante 12 meses de seguimento da pesquisa sendo 6 meses com placebo (tempo 1) e 6 meses com tibolona (tempo 2).

	Basal	Tempo 1	Tempo 2	P
Glicose de jejum (mg/dl)	164,9 ± 71,41	185,1 ± 84,63	150,8 ± 62,28	0,09
Hemoglobina glicada (%)	8,57 ± 2,34	8,36 ± 2,43	9,18 ± 3,13	0,36
Insulina de jejum (mcU/ml)	18,88 ± 15,24	19,57 ± 13,63	21,25 ± 13,96	0,69
Área sob a curva da glicose (G/min)	29570 ± 9805	27580 ± 7939	28630 ± 7904	0,55
Área sob a curva da insulina (I/min)	7534 ± 10050	7290 ± 7116	5990 ± 5076	0,23
Índice QUICKI	0,305 ± 0,03	0,307 ± 0,03	0,300 ± 0,03	0,62

Nota: resultados apresentados como média ± desvio-padrão; * $p < 0,05$, em comparação com os tempos basal, 1 e 2 (Teste ANOVA).

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

Tabela 3. Monitorização dos parâmetros do perfil lipídico em mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2 (n=24), durante 12 meses de seguimento da pesquisa, sendo 6 meses com placebo (tempo 1) e 6 meses com tibolona (tempo 2).

	Basal	Tempo 1	Tempo 2
Colesterol total (mg/dl)	209,5 ± 41,52	221,7 ± 51,97	213,1 ± 49,15
Colesterol HDL (mg/dl)	43,17 ± 7,97	44,13 ± 10,49 [†]	34,17 ± 7,30*
Colesterol LDL (mg/dl)	130 ± 38,35	139,8 ± 42,8	141,6 ± 47,02
Triglicerídeos (mg/dl)	181,2 ± 78,14	185,6 ± 107 [†]	134,5 ± 65,01*

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.

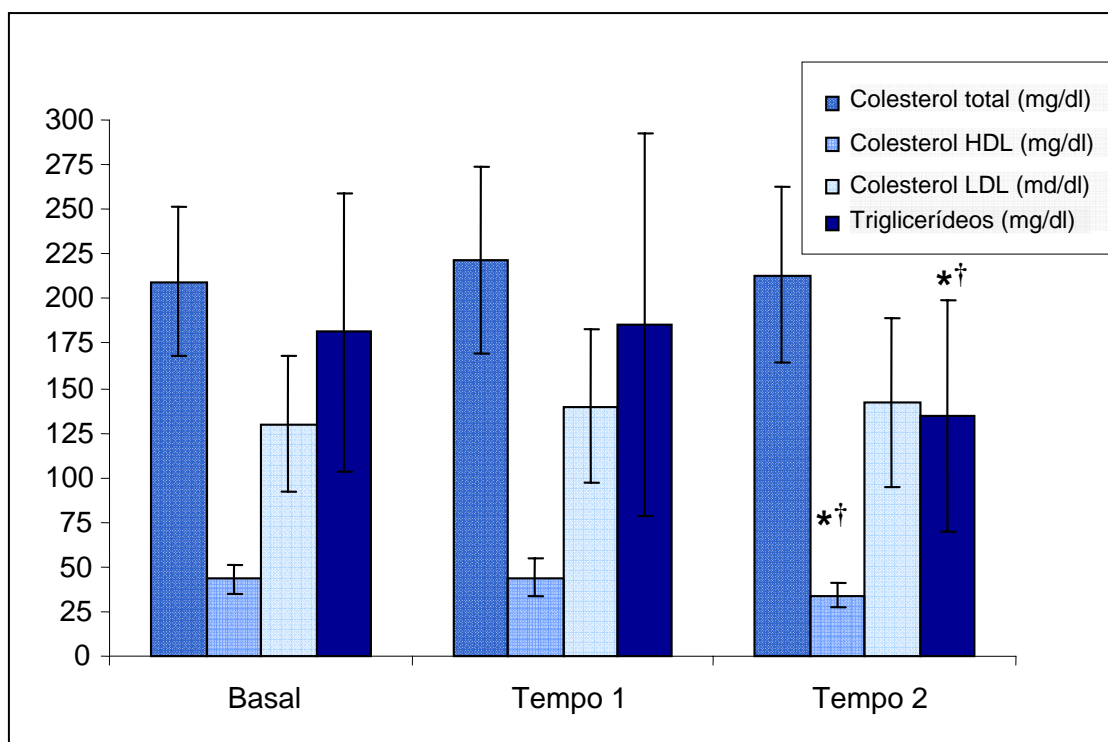


Gráfico 3. Distribuição dos valores médios observados para o perfil lipídico em mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2, monitorizadas durante 12 meses de seguimento da pesquisa, sendo 6 meses com placebo (tempo 1) e 6 meses com tibolona (tempo 2). *p < 0,05, em comparação com o período basal; †p < 0,05, comparação entre os tempos 1 e 2.

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 4).

Tabela 4. Monitorização dos parâmetros bioquímicos e hormonais em mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2 (n=24), durante 12 meses de seguimento da pesquisa, sendo 6 meses com placebo (tempo 1) e 6 meses com tibolona (tempo 2).

	Basal	Tempo 1	Tempo 2
Uréia (mg/dl)	35,65 ± 17,12	37,14 ± 19,89	38,64 ± 19,32
Creatinina (mg/dl)	1,03 ± 0,51	1,00 ± 0,57	1,06 ± 0,53
Bilirrubina total (mg/dl)	0,87 ± 0,42	0,83 ± 0,35	0,92 ± 0,34
Bilirrubina direta (mg/dl)	0,22 ± 0,08	0,22 ± 0,07	0,23 ± 0,07
Bilirrubina indireta (mg/dl)	0,65 ± 0,34	0,60 ± 0,28	0,68 ± 0,29
Aspartato aminotransferase (U/l)	30,11 ± 15,75	27,89 ± 9,45	23,9 ± 6,45*
Alanina aminotransferase (U/l)	33,48 ± 15,54	36,07 ± 14,04 [†]	27,28 ± 7,71*
FSH (mIU/ml)	55,50 ± 26,16	51,02 ± 19,10 [†]	32,99 ± 14,30*
LH (mIU/ml)	18,63 ± 9,31	17,46 ± 8,55	17,19 ± 10,17
TSH (mIU/ml)	1,64 ± 1,29	1,37 ± 0,90	1,68 ± 1,36

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.

Uma vez que cinco das pacientes estudadas (20,8%) apresentavam história prévia de histerectomia total, 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 ± 21,58 (basal) vs 52,14 ± 25,13 (tempo 1) vs 56,04 ± 19,43 cm³ (tempo 2); p=0,51] e espessura endometrial (3,5 ± 0,6 vs 3,4 ± 1,2 vs 3,4 ± 1,2 mm, respectivamente; p=0,33), durante as diversas fases do estudo.

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.

DISCUSSÃO

5. 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 relevantes em mulheres climatéricas saudáveis, elas se tornam mais pertinentes 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 a eficácia e o perfil de segurança das diversas modalidades terapêuticas instituídas no climatério.

As mulheres diabéticas possuem diversas peculiaridades que as tornam suscetíveis 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^{98,99}, o que confere a essas pacientes um *status* de alto risco para morbimortalidade por doenças cardiovasculares^{37,98,70}.

Em relação ao subgrupo de mulheres na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus*, as informações sobre o papel da TH são ainda limitadas. Nessas pacientes, a TH 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^{72,73}.

De forma ideal, a TH deveria oferecer todos os benefícios em termos de remissão de sintomas, aumento da densidade mineral óssea, proteção cardiovascular e manutenção da libido e 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 necessária, sobretudo, quando se refere a subgrupos de pacientes com patologias específicas, como é o caso do *diabetes mellitus*. Recentemente, estudo observacional mostrou que mulheres diabéticas em uso de TH têm maior risco de doença cardiovascular e morte do que mulheres diabéticas não usuárias de TH¹⁰⁰, o que reforça a necessidade de alternativas seguras para o alívio de sintomas decorrentes do hipoestrogenismo em mulheres climatéricas.

Nesse sentido, a tibolona representa alternativa viável para utilização nesse grupo de mulheres na pós-menopausa, visto que é dotada de características que justificam seu uso como terapia hormonal, com menores riscos de estimulação mamária e endometrial⁸. No entanto, conforme já previamente destacado, há poucos relatos sobre o uso da tibolona em mulheres diabéticas. Nosso estudo relata uma experiência sobre o seguimento de mulheres na pós-menopausa portadoras de DM tipo 2, em uso de tibolona, especialmente com relação ao metabolismo lipídico e glicídico. O estudo em questão assume relevância significativa não só pela importância do tema, mas, sobretudo, por incluir casuística superior à relatada nos estudos previamente publicados sobre o assunto e 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 *diabetes mellitus*.

A boa tolerabilidade e redução dos sintomas climatéricos obtidas com a tibolona têm sido documentadas por vários autores^{90,101-103} e confirmadas por nosso estudo. Apesar de a melhora ter sido significativa também no período de uso do placebo, um fato que pode ser atribuído ao efeito positivo do adequado atendimento e monitorização destas mulheres, o impacto da tibolona sobre os sintomas climatéricos foi bastante superior, promovendo abolição quase completa da sintomatologia avaliada pelo índice menopausal de Blatt-Kupperman.

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 arterial sistólica e da frequência cardíaca. Tais resultados não são, de todo, compartilhados pela literatura. Feher *et al.*⁹⁰ não demonstraram alterações significativas na pressão arterial, em dez pacientes portadoras de DM tipo 2, tratadas com tibolona por doze meses. Em outro estudo prospectivo, envolvendo 15 mulheres portadoras de DM tipo 2 não foram observadas modificações significativas nas pressões sanguíneas sistólica e diastólica, bem como na frequência cardíaca, após 12 meses de administração de 2,5 mg/dia de tibolona. Por outro lado, 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 poderia ajudar na prevenção ou no retardo do desenvolvimento da disfunção cardíaca em mulheres diabéticas⁸⁸. A literatura carece de dados experimentais ou clínicos para justificar o efeito observado sobre a pressão arterial diastólica. É possível que efeitos vasculares semelhantes aos dos

estrogênios possam ocorrer, atuando sobre a resistência vascular periférica. No entanto, tal especulação somente pode ser confirmada a partir da realização de estudos experimentais especificamente destinados a este fim.

Na consideração dos parâmetros antropométricos, houve diminuição significativa na circunferência abdominal e percentagem de gordura corporal, após uso da tibolona, quando comparado com o uso de placebo, o que pode representar um efeito positivo, considerando-se que são parâmetros importantes relacionados com a risco para DCV e síndrome metabólica¹⁰⁴. No entanto, não foram observadas mudanças significativas no índice de massa corporal e relação cintura/quadril, corroborando os achados de Feher *et al.*⁹⁰, que também não observaram alterações no peso corporal após 12 meses de tratamento com tibolona, em pacientes diabéticas. Estudo com emprego de técnicas de impedância bioelétrica e DEXA (*dual-energy X-ray*), investigou o efeito da tibolona sobre a composição de gordura corporal em mulheres na pós-menopausa e obteve como resultado uma diminuição na gordura corporal e aumento da massa magra corporal, sendo este último efeito atribuído às propriedades androgênicas da tibolona¹⁰⁵.

É fato que o adequado controle dos níveis glicêmicos e da pressão arterial sistêmica representam importantes fatores de redução da morbidade associada ao *diabetes mellitus*. Uma vez que a redução da glicemia diminui os riscos 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 renovascular¹⁰⁶. 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 normais¹⁰⁷.

Na avaliação dos parâmetros do metabolismo dos carboidratos observamos uma tendência à diminuição nos níveis de glicemia de jejum, após os seis meses do uso da tibolona, porém não foi estatisticamente significativo. As concentrações da insulina de jejum e da hemoglobina glicada também não sofreram alterações. Durante o teste oral de tolerância à glicose não evidenciamos modificações significativas nas áreas sobre a curva da glicose e insulina. O mesmo aconteceu com o índice QUICKI, aplicado para observar a presença de resistência insulínica. Estes dados são compartilhados com os dados da literatura.

Estudo com apenas 14 pacientes na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM tipo 2) em uso de 2,5 mg/dia tibolona durante 12 meses, não demonstrou alterações nos níveis de glicemia de jejum e pós-prandial, porém foi observada queda nas concentrações séricas da insulina de jejum e pós-prandial⁸⁹. Por outro lado, Feher *et al.*⁹⁰ estudaram 10 pacientes na pós-menopausa portadoras de DM tipo 2 em uso de 2,5 mg de tibolona durante 12 meses e não demonstraram alterações na glicemia de jejum e hemoglobina glicada, refletindo um bom controle glicêmico destas pacientes.

Dessa forma, a segurança observada no presente estudo quanto aos parâmetros do metabolismo glicídico e melhora dos níveis tensionais na terapia com tibolona, certamente reverte-se em benefício adjuvante à redução das complicações próprias do *diabetes mellitus* e da morbimortalidade 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, triglicerídeos e lipoproteína (a), sem modificações significativas nos níveis de colesterol total e LDL-colesterol^{81,85,108,107}. No tocante as mulheres na pós-menopausa portadoras de DM tipo 2, Prelevic et al.⁸⁹, não demonstraram variações significativas nos níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol; contudo Feher *et al.*⁹⁰ 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 às observadas em pacientes não diabéticas^{81,85,108,109}. A redução do HDL-colesterol pela tibolona se deve ao efeito androgênico do metabólito Δ_4 -isômero na lipase hepática^{110,111}. A elevação dos triglicerídeos plasmáticos nas pacientes diabéticas representa mais um fator de risco para a doença cardiovascular^{98,99}, e esse declínio induzido pela tibolona observado no nosso estudo parece ser benéfico.

Sabe-se que o risco de câncer endometrial está aumentado entre as pacientes diabéticas⁸⁹, exigindo-se maior cuidado com a reposição 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^{80,103}. 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^{112,113}. Em nossa casuística, também não foram observadas alterações significativas na espessura endometrial e volume uterino, um achado que é de extrema importância na abordagem das pacientes na pós-menopausa portadoras de *diabetes mellitus*, pois sabidamente essas mulheres apresentam risco aumentado para ocorrência de

hiperplasia e câncer endometrial. Entretanto, estudos de maior duração e com maiores casuísticas precisam ser realizados para confirmar definitivamente a segurança da tibolona em relação à proliferação endometrial, principalmente com a inclusão de parâmetros histopatológicos de avaliação.

A literatura é escassa também com relação às alterações nos parâmetros bioquímicos, durante a terapia com tibolona, sobretudo no que se refere às pacientes diabéticas. 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 diabéticas uma maior probabilidade de lesão de múltiplos órgãos.

Com relação aos efeitos colaterais, Ginsburg *et al.*¹⁰¹ 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.*¹⁰⁵ e Bjarnason *et al.*⁸⁵ encontraram taxas de 20% para sangramento genital. Em nossa casuística, constituída por pacientes com maior morbidade, encontramos taxas semelhantes aos autores acima citados: 16,6% de sangramento; 8,3% de mastalgia e 8,3% de cefaléia. Ressaltamos que estes efeitos colaterais aconteceram apenas durante o primeiro mês de tratamento com a tibolona, semelhante a literatura¹¹⁴. Não observamos casos de abandono do tratamento durante o estudo, fazendo-nos concluir que a tibolona é um medicamento de fácil adesão, mesmo em pacientes com patologias associadas como *diabetes mellitus*.

Em resumo, na casuística estudada de mulheres na pós-menopausa portadoras de DM tipo 2, tratadas com tibolona na dosagem de 2,5 mg/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 clínico-laboratoriais, o tratamento com tibolona não esteve associado com piora nos parâmetros de avaliação do controle glicêmico e perfil lipídico, nem com indicativos de prejuízo hepático ou renal ou de efeitos estimulatórios em relação ao endométrio. Em conclusão, a utilização de tibolona mostrou-se uma alternativa viável no manejo das pacientes na pós-menopausa portadoras de *Diabetes mellitus* tipo 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Bureau of the Census. Projections of the population of the United States: 1977 to 2050. Current Population Reports Series N° 704, 25.
2. Diczfalalusy E. Menopause, developing countries and the 21st century Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 134(Suppl):45.
3. IBGE. Tábua da Vida. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/>. Acesso em 03 de março de 2005.
4. Amundsen DW, Dier CJ. The age of menopause in Classical Greece and Rome. Hum Biol 1970; 42:79.
5. Amundsen DW, Dier CJ. The age of menopause in Medieval Europe. Hum Biol 1973; 45:603.
6. Mckinlay SM, Brambilla DJ, Posner DJ. The normal menopause transition. Maturitas 1992; 14:103.
7. Pedro AO et al. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultado de um inquérito populacional domiciliar. Cad Saúde pública 2003; 19:7-25.
8. Rymer JM. The effects of tibolone. Gynecol Endocrinol 1998; 12:213-20.
9. Genazzani AR, Gambacciani M. HRT in the third millennium. Maturitas 2001; 38(suppl 1):49-55.
10. Sturdee D, Brincat M. The hot flush. In: WHITEHEAD, J.; STUDD, W.W.; MALCON. I. The menopause. Oxford Blackwell Scientific Publications 1998; 24-42.
11. Moore RA. Livial: review of clinical studies. British Journal of Obstetrics and Gynecology 1999; 106(suppl.19):1-21.
12. Genazzani AR, Monteleone P, Gambacciani M. Hormonal influence on the central nervous system. Maturitas. 2002; 43 (Suppl 1):S11-7.
13. NIH Consensus Development Panel Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001; 285(6)785-95.
14. 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.
15. Silva de Sá MF. Ação dos estrogênios sobre a depressão e a doença de Alzheimer. Rev Bras Med (RBM) 1996; 7.
16. Wing RR, Mathews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. Arch Intern Med 1992; 16:495.

17. Schelienger JL, Pradignac A. Relations entre poids ménopause. Rev Fr Gynécol Obstét 1993; 88:291.
18. Kirchengast S. Interaction between sex hormone levels and body dimensions in postmenopausal women. Hum Biol 1994; 66:481.
19. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body 1995; 123:673.
20. 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.
21. 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].
22. DeFronzo RA, Ferrannin E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14:173-94.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Steverson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis 1993; 98:83-90.
28. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabete Care 2004; 27(suppl 1):S5-S10.
29. World Healthy Organisation. Diabetes Mellitus Fact Sheet 138[web page]. Avaliable from: URL: www.who.int/inf-fs/en/fact138.html.
30. Utain WH. Management strategies. In_____ed). Menopause core curriculum study guide. Cleveland, North American Menopause Society 2000. pp: 221-308.

31. Torquato MTCG, Montenegro Jr. RM, Viana LAL, Souza RAHG, Lanna CMM, Lucas JCB, Badurin C, Foss MC. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 year in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med J* 2003; 121(6):224-230.
32. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(suppl.1):S5-S10.
33. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 324(14): 977-986.
34. UKPDS group. Intensive blood glucose control. *Lancet* 1998; 352(12):837-53.
35. 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.
36. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Gehar S. In Hospital and 1 year mortality in 1524 women after myocardial infarction. Comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; 83(2):484-91.
37. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 114:413-9.
38. Kaseta JR, Skafar DB, Ram JL, Scott JJ, Sowers JR. Cardiovascular disease in diabetic woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1835-8.
39. Christiansen C. Hormone replacement therapy for the postmenopausal woman. *Maturitas* 2001; 38 (Suppl. 1):S1-5.
40. Stampfer MJ, Colditz CA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease. A qualitative assessment of epidemiologic evidence. *Prevent Med* 1991; 20: 47-63.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. Herington DM, Reboussium DM, Brosnihan RB *et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
45. 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.
46. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and the perimenopausal transition. In_____. *Clinical Endocrinology and infertility*. 6th ed. Baltimore: Willians & Wilkins 1999; 17:643-724.
47. Potter JD. Hormones and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1039-40.
48. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, *et al.* Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58(3):435-40.
49. Henderson VW. Hormone therapy and Alzheimer's disease benefit or harm? *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(2):389-406.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-27.
54. Grady D, Ernster VL. Hormone replacement therapy and endometrial cancer: are current regimens safe? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1088-9.
55. Pike MC, Peters RK, Cozen W, *et al.* Estrogen/progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1110-6.
56. Doren M, Scheneider HGP. The impact of different HRT regimens on compliance. *Inst J Fertil* 1996; 41:29-39.
57. 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.

58. Habiba MA, Bell SC, Abrams K, Al-Azzawi F. Endometrial responses to hormone replacement therapy: the bleeding pattern. *Hum Reprod* 1996; 11:503-8.
59. Spencer CP, Cooper AJ, Whitehead MI. Management of abnormal bleeding in women receiving hormone replacement therapy. *BMJ* 1997; 15:37-42.
60. 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.
61. Miyagawa K, Rosch J, Stanczyk F, Hermsmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nat Med* 1997; 3:324-7.
62. 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.
63. Ettinger B, Li D, Klein R. Continuation of postmenopausal hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Menopause* 1996; 3:185-9.
64. Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effects of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6:282-9.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas* 1998; 30:295-305.
75. Vos RM, Krebbers S, Verhoeven C, Delbressine L. In vivo human metabolism of tibolone . *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 106-122.
76. Verhoeven C, Vos RM, Delbressine L. The in vivo metabolism of tibolone in several animal species. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2002; 27: 1-10
77. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51(1):21-8.
78. 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.
79. 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.
80. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48 (Suppl 1):S30-40.
81. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:16-23.
82. Valdivia I, Ortega D. mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000; 20:101-7.
83. Lundstrom E, Chrstow A, Kersemakers W *et al.* Effects of tibolone an continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:717-22.

84. 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.
85. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, *et al.* Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82:1752-6.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25:329.
93. 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.
94. Guedes DP. *Composição corporal: Princípios, técnicas e aplicações*. 2ed. Londrina: Editora APEF, 1994:55.
95. 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.
96. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4426-33.
97. Motulsky HJ. *Analyzing Data with GraphPad Prism*. GraphPad Software Inc., San Diego CA, www.graphpad.com; 1999.

98. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3:463-524.
99. Austin M. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:2-14.
100. 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
101. Ginsburg J, Prelevic GM, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone over 8 year. *Maturitas* 1995; 21:71-6.
102. Trevoux R, Dieulangard P, Blum A. Efficacy and safety of ORG OG in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1983; 5:89-96.
103. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76(1-5):231-8.
104. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med* 2005; 165(7):777-83.
105. Boyanov MA, Shinkov AD. Effects of tibolone on body composition in postmenopausal women: a 1-year follow up study. *Maturitas* 2005; 51(4):363-9.
106. Leslie RD, Pozziilli P. An introduction to new advances in diabetes. *Diabetes Res Rev* 2002; 18(suppl 1):1-6.
107. Smith A. The treatment of hypertension in patients with diabetes. *Nurs Clin North Am* 2001; 36(suppl 2):273-89.
108. Rymer JM, Chapman MG, Fogelman I. Effects of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994; 4:314-17.
109. Lakoski SG, Herrington DM. Effects of oestrogen receptor-active compounds on lipid metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7 (5):471-7.
110. Von Eckardstein A, Crook D, Elbers B. Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(1):49-58.
111. von Eckardstein A, Schmiedem K , Hövels A , et al. Lowering of HDL cholesterol in post-menopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. *Atherosclerosis* 2001; 159: 433-439.
112. 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.

113. 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.
114. Egarter C, Sator M, Berghammer P, Huber J. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64(3):281-6.
115. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.

ANEXOS

ANEXO I

PROTOCOLO DE PESQUISA PROSPECTIVO

Nº : _____

FICHA V 0

1. IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____ REGISTRO _____

END: _____ TEL _____

DN: ___/___/___ IDADE: _____ COR: _____ RAÇA _____

ANTECEDENTES PESSOAIS:

MENARCA _____ TEMPO MENOPAUSA _____ IDADE MENOPAUSA: _____

G ___ P ___ A ___ C ___ TRH PRÉVIA : () SIM () NÃO TEMPO DE USO: _

_____ QUAIS: _____

TEMPO SEM TRH (MESMO TÓPICO): _____

CIRURGIAS PRÉVIAS: _____

MED. EM USO: _____

2. ANTECEDENTES PESSOAIS PATOLÓGICOS:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> HAC | <input type="checkbox"/> DIABETE MELLITUS COM INSULINA |
| <input type="checkbox"/> CARDIOPATIA | <input type="checkbox"/> EPILEPSIA |
| <input type="checkbox"/> ENDOCRINOPATIAS | <input type="checkbox"/> HEPATOPATIAS |
| <input type="checkbox"/> DOENÇAS RENAIIS | <input type="checkbox"/> OUTROS _____ |

3. HISTÓRIA FAMILIAR:

- HAS _____
- DIABETES _____
- CA GINECOLÓGICO _____
- TIREOIDOPATIA _____
- ALCOOLISMO _____

4. HÁBITOS DE VIDA:

TABAGISMO: _____ ETILISMO: _____

ATIV. FÍSICA: _____ FREQ.: _____ X/SEM

HÁBITO ALIMENTAR: _____

5.AVALIAÇÃO CLÍNICA:

	Basal		Tempo 1		Tempo 2	
PA/ PULSO						
PESO / ALT / IMC						
CINT / QUADRIL / RCQ						
P.C. SUBESCAPULAR/ P.C. SUPRA-ILÍACA						
P.C. BICIPITAL/ P.C. TRICIPITAL						
MEDICAMENTOS OUTROS EM USO						
TIBOLONA 2,5 MG/DIA						
EXAME FÍSICO GERAL						
EXAME GINECOLÓGICO						

ÍNDICE MENOPÁUSICO DE KUPERMANN (IK)

SINTOMA	PESO	BASAL	TEMPO 1	TEMPO 2
ONDAS DE CALOR	4			
PARESTESIA	2			
INSÔNIA	2			
NERVOSISMO	2			
DEPRESSÃO	1			
VERTIGEM	1			
FADIGA	1			
ARTALGIA/MIALGIA	1			
CEFALÉIA	1			
PALPITAÇÃO	1			
ZUMBIDO	1			
ÍNDICE TOTAL				

INTENSIDADE: AUSENTE=0, LEVE=1, MODERADA=2, SEVERO=3

MULTIPLICAR O PESO PELA INTENSIDADE DE CADA ÍTEM PARA ACHAR O TOTAL

IK < 20 = CASO LEVE, IK DE 20 A 34 = CASO MODERADO, IK > 34 = CASO SEVERO

6. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA:

	BASAL					TEMPO 1					TEMPO 2				
GLICOSE															
URÉIA															
CREATININA															
COLESTEROL TOTAL															
HDL COLESTEROL															
LDL COLESTEROL															
TRIGLICERÍDEOS															
BT															
BI															
TGO															
TGP															
FSH															
LH															
TSH															
T4															
CURVA GLICÊMICA 0 - 30 - 60 - 90 - 120															
CURVA INSULÍNICA 0 - 30 - 60 - 90 - 120															
HEMOGLOBINA GLICADA															

7. AVALIAÇÃO POR IMAGEM

	BASAL	TEMPO 1	TEMPO 2
CITOLOGIA ONCÓTICA			
MAMOGRAFIA			
BIOPSIA DO ENDOMÉTRIO			
USG TV - ENDOMÉTRIO			
DOPPLER			
DENSITOMETRIA			

FICHA V1 - DATA - __/__/__

CHECAR RESULTADOS DOS EXAMES

REALIZAR CURVA GLICÊMICA E INSULÍNICA

BIÓPSIA ENDOMETRIAL COM PIPELLE

INICIAR PLACEBO

FICHA V2 DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA PA- PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FÍSICA – ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTO:

FICHA V3 DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA PA - PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FÍSICA – ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTOS

FICHA V4 DATA __/__/__

DOSAGEM DA HEMOGLOBINA GLICADA E GLICOSE:

AVALIAÇÃO CLÍNICA PA- PESO -

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FÍSICA – ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTO:

FICHA V5 DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA

PA-

PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FÍSICA –ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTOS

FICHA V6 DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA

PA -

PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FÍSICA - ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTO:

FICHA V7 (TEMPO 1) DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA

PA -

PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FÍSICA – ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS FORNECER TIBOLONA

EXAME FÍSICO GERAL E GINECOLÓGICO

COLHER EXAMES BIOQ., USG TV COM DOPPLER, DEXA,

REALIZAR BIÓPSIA ENDOMÉTRIO

REALIZAR CURVA GLICÊMICA E INSULÍNICA

AVALIAÇÃO FINAL COM PLACEBO

INICIAR O USO DE 2,5 MG/DIA DE TIBOLONA

FICHA V8 DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA PA- PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FISICA – ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTO:

FICHA V9 DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA PA - PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FISICA – ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTOS

FICHA V10 DATA __/__/__

DOSAGEM DA HEMOGLOBINA GLICADA E GLICOSE:

AVALIAÇÃO CLÍNICA PA- PESO -

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FISICA – ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTO:

FICHA V11 DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA PA- PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FISICA –ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTOS

FICHA V12 DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA PA - PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FISICA - ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS:

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS E FORNECER MEDICAMENTO:

FICHA V13 (TEMPO 2) DATA __/__/__

AVALIAÇÃO CLÍNICA PA - PESO-

AVALIAÇÃO DO CARTÃO DIÁRIO DA PACIENTE

SANGRAMENTO: _____

CEFALÉIA: _____

MASTALGIA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MANUTENÇÃO ATIV. FISICA – ALIMENTAR:

MUDANÇAS MEDICAMENTOS

ADESÃO AO TRATAMENTO

DÚVIDAS

CONFERIR EMBALAGENS

EXAME FÍSICO GERAL E GINECOLÓGICO

COLHER EXAMES BIOQ., USG TV COM DOPPLER, DEXA,

REALIZAR BIÓPSIA ENDOMÉTRIO

REALIZAR CURVA GLICÊMICA E INSULÍNICA

AVALIAÇÃO FINAL

ANEXO II:

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Campos Universitário Monte Alegre-Fone: 633-1000-Fax: 633-1144

CEP: 14048-900 RIBEIRÃO PRETO - SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Nome da pesquisa:

EFEITO DA TIBOLONA SOBRE O METABOLISMO GLICÍDICO E LIPÍDICO
PACIENTES DIABÉTICAS NA PÓS-MENOPAUSA

Pesquisador responsável:

ANA KARLA MONTEIRO SANTANA DE OLIVEIRA FREITAS

CRM: 96811

1. Justificativa e objetivo da pesquisa

Após a menopausa existe uma queda dos hormônios produzidos pelos ovários, os estrogênios. Isto provoca problemas relacionados à secura vaginal, ondas de calor, osteoporose, insônia e problemas cardiovasculares. Por este motivo, várias pacientes utilizam a reposição hormonal após a menopausa, ou seja, tomam medicamentos que substituem os hormônios que os ovários não produzem mais; desde que não tenham nenhum problema como trombose e câncer de mama, situações onde se contra-indica o uso desses hormônios. No seu caso existe indicação de fazer reposição hormonal, e esta prescrição será dada independente de você participar desta pesquisa ou não.

Esta pesquisa pretende usar um medicamento, a tibolona, para substituir os hormônios dos ovários em pacientes diabéticas, que não usam insulina. Uma vez que as

pacientes diabéticas têm maior chance de ter hipertensão arterial e aterosclerose, a reposição hormonal pode trazer importantes benefícios em relação a estas doenças.

Os objetivos deste estudo são de determinar:

- .a segurança de usar tibolona em pacientes diabéticas;
- .o efeito da terapia a curto prazo (6 meses) com tibolona sobre os exames de sangue em pacientes diabéticas.
- .o efeito da terapia a curto prazo (6 meses) com tibolona sobre as gorduras do sangue e do corpo de pacientes diabéticas;
- .o efeito da tibolona sobre o útero e vagina das pacientes diabéticas.

2. Os procedimentos que serão utilizados e seus propósitos, bem como a identificação dos procedimentos experimentais

Se você concordar em participar, o médico fará em você um exame físico, incluindo exame mamário, ginecológico e Papanicolau. Também serão feitos exames de sangue, ultrasonografia transvaginal para medir a espessura do revestimento interno do útero, e biópsia deste revestimento (o endométrio). Esta biópsia pode ser feita de rotina em pacientes que estejam tomando hormônios na menopausa para examinar a parte interna do útero. Este procedimento em geral é indolor, e pode causar apenas pequeno desconforto e consiste de um exame ginecológico, uso de espéculo vaginal e introdução de pequeno túbulo para biópsia. Não há riscos, exceto a possibilidade de pequeno sangramento, que cessa espontaneamente. Se você não tiver feito uma mamografia nos últimos 12 meses antes da 1ª consulta, também faremos esse exame. Todos esses procedimentos seriam feitos mesmo que você não participasse da pesquisa.

Após ser qualificada para o estudo você receberá certa quantidade do medicamento que deverá ser tomado diariamente - 01 comprimido por dia. Trata-se de medicação segura, já aprovada para prescrição desde 1991 nos países do exterior e no Brasil.

Você será examinada pelo médico da pesquisa 12 vezes - 1ª consulta, e a cada 30 dias durante aproximadamente 12 meses. Nesta ocasião será colhido sangue para exames. Em cada uma dessas visitas serão medidas sua pressão arterial, peso e medidas do corpo. Os exames de ultra-sonografia serão feitos em três ocasiões, antes, após 6 e 12 meses de tratamento.

Você deverá informar a ocorrência de qualquer sensação desagradável que porventura tenha ocorrido durante o estudo, bem como relatar todos os medicamentos que tomar.

3. Os desconfortos e riscos esperados

O uso de hormônios como a tibolona é bem estabelecido em mulheres na pós-menopausa. Os riscos possíveis podem ser de trombozes de vasos, embora a incidência seja muito baixa, por isso não devem ser utilizados em mulheres que tenham tido trombozes.

A ocorrência de efeitos colaterais com a tibolona é muito baixa, sendo o tratamento em geral bem tolerado. Ocasionalmente poderão ser observadas as seguintes reações: alterações do peso corpóreo, vertigem, dermatose seborréica (caspa), sangramento vaginal, dor de cabeça, alteração de alguns parâmetros da função do fígado, aumento de pêlos faciais, desconforto gastrointestinal e inchaço nas pernas. Entretanto, é importante lembrar que você terá retornos frequentes com o médico que lhe acompanha e participa desta pesquisa, da mesma forma que terá acesso a consultas fora do agendamento normal caso haja alguma intercorrência.

4. Benefícios que se pode obter

Você receberá informações sobre sua saúde a partir dos exames físicos e testes laboratoriais a serem feitos neste estudo. A tibolona poderá trazer benefícios para o seu

coração, para o fortalecimento dos seus ossos, para os sintomas da menopausa, melhorar o colesterol do seu sangue e apresentar um efeito favorável sobre a libido e o humor.

Por outro lado, a possibilidade de se estudar melhor e aumentar as opções de tratamentos para as mulheres diabéticas na menopausa representam um benefício não só para você, mas poderá melhorar a qualidade de vida de muitas outras pacientes no futuro.

Ana Karla Monteiro Santana de Oliveira Freitas

CRM 96.811

Pesquisador Responsável

Eu, _____,
RG N° _____, abaixo assinada, tendo recebido as informações
acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido;
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento;
3. A segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
5. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que legalmente teria direito, por parte da Instituição de Saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa e;
6. Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Tenho ciência do exposto acima e desejo utilizar o produto como método terapêutico recomendado pelo médico que subscreve este documento.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

Assinatura da Paciente

FORMAS DE RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO

Não haverá recompensa financeira para os voluntários controles e pacientes que participarem do estudo. Na eventualidade de que qualquer paciente venha a necessitar quaisquer tratamentos e/ou medicação durante ou após a realização do estudo, e a este relacionado, esses serão fornecidos gratuitamente, sob nossa responsabilidade. Caso ocorram despesas relativas a transporte e alimentação estas serão pagas pelo pesquisador responsável.

Quanto à indenização, esclarecemos que se trata de um projeto sem financiamento externo e que será desenvolvido com recursos próprios da Instituição. Assim sendo, não há uma previsão de seguro para cobertura de indenização. Neste sentido, este projeto não se diferencia dos outros que não contam com financiamento externo, e que ainda assim, são regularmente desenvolvidos sob responsabilidade do pesquisador e da Instituição correspondente. Entretanto, em nenhum momento desconsidera-se o direito da paciente obter indenização por eventuais danos que julgar pertinente.

ANEXO III

METODOLOGIA

- Medidas antropométricas

O peso (em quilogramas) e a estatura (em metros) foram medidos com as pacientes semidespidas, após esvaziamento vesical, em balança de regulagem manual da marca Filizola[®] (Brasil), graduada a cada 100 gramas, com a capacidade até 150 kg. Para avaliação do peso, empregamos o Índice de Massa Corporal (IMC) de Keys⁹², calculado pelo valor do peso dividido pela altura ao quadrado. Na avaliação indireta da gordura corporal, adotamos a relação cintura/quadril (RCQ)⁹³ que foi realizada pela fita de celulose inextensível, dividida em centímetros, com total de 1,5 metros, estando a paciente despida em posição ortostática. Consideramos, como cintura, a menor circunferência entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca e o quadril, como a maior circunferência medida sobre os grandes trocanteres, segundo a Organização Mundial da Saúde (1988). Na determinação da gordura corporal da gordura corporal, medimos a prega cutânea estimada por meio do adipômetro científico (Lange[®], Brasil), que fornece, a cada milímetro, a medida da espessura do tecido adiposo subcutâneo. O adipômetro usado exerceu pressão constante de 10 g/mm² com abertura total de 60 mm e precisão de ± 1 mm. Com a paciente despida, em posição ortostática e em repouso, avaliamos as pregas cutâneas: a bicipital, a tricípital, a subescapular e a supra-ilíaca⁹⁴. O valor estimado da porcentagem de gordura total foi obtido pelo somatório das quatro medidas junto à tabela de Durnin & Wormersley⁹⁵, que fornece a quantidade de gordura corporal. O erro estimado, por esta tabela, é de 3,5%. São considerados valores normais, para mulheres, entre 22% a 30%. As medidas das pregas cutâneas foram realizadas pelo mesmo observador.

- Dosagens sanguíneas

As amostras sanguíneas foram coletadas pela manhã, após 12 horas de jejum, por meio de punção venosa do antecubital com cânula tipo “butterfly” número 21, mantida p rvea nos intervalos entre as coletas com 1 ml de solução de heparina 1:20 em soro fisiológico. O tempo zero foi contado a partir da ingestão de 75g de dextrose dissolvida em 200 ml de  gua. Novas amostras foram obtidas nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos. Antes de cada coleta aspirava-se 2 ml de sangue, em seringa separada, para a retirada da solução de heparina da cânula. Obtinham-se por meio de seringa sem heparina 25 ml de sangue no tempo 0, distribuído em tubos fechado a vácuo (“Vacutainer, Becton-Dicknson, England”). 10 ml de sangue diretamente em dois tubo seco com gel separador para dosagem de Insulina, FSH, LH, T₄ livre, TSH, Uréia, Creatinina, Bilirrubinas, TGO e TGP, Colesterol total, HDL – colesterol, LDL – colesterol e Triglicerídeos. Em tubo contendo EDTA e fluoreto de sódio, eram colocados 4 ml de sangue que se destinava   determinação da glicose. E em outro tubo contendo EDTA K₃ eram coletados 4 ml para dosagem da Hemoglobina Glicosilada. Nos tempos 30, 60, 90 e 120 foi colhido 8 ml de sangue, sendo 4 ml colocados em tubo contendo gel separador para dosagem de insulina e os outros 4 ml em tubo contendo EDTA e fluoreto de sódio, que se destinava   determinação da glicose. Os tubos foram mantidos sob refrigeração até o final das coletas e assim centrifugados a 2500 rotações por minutos por 10 minutos. As amostras de soro e plasma foram separadas e estocadas em *ependorfs* sob refrigeração a temperatura de 70 C negativos até a execução dos ensaios laboratoriais.

As dosagens bioquímicas foram realizadas pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da FMRP, enquanto as dosagens Hormonais e da Hemoglobina Glicada nos Laboratórios de Fisiologia e Farmacologia Tocoginecológica, Screening da Tireóide e Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMRP. As concentrações do colesterol total, HDL – colesterol e Triglicerídeos foram determinadas no Laboratório de nutrição do Hospital das Clínicas da FMRP. Os métodos são abaixo descritos:

- Hormônio Luteinizante (LH) – Quimiluminescência utilizando a técnica do duplo anticorpo, seguindo o protocolo do *Kit* da DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) e as medidas feitas em um analisador automático IMMULITE. O erro intra-ensaio desta dosagem, com média de $3,0 \pm 0,10$, foi de 3,3%.
- Hormônio Folículo Estimulante (FSH) – Quimiluminescência utilizando a técnica do duplo anticorpo, seguindo o protocolo do *Kit* da DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) e as medidas feitas em um analisador automático IMMULITE. O erro intra-ensaio desta dosagem, com média de $0,58 \pm 0,2$, foi de 3,2%.
- TSH – Quimiluminescência utilizando a técnica do duplo anticorpo, seguindo o protocolo do *Kit* da DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) e as medidas feitas em um analisador automático IMMULITE. O erro intra-ensaio desta dosagem, com média de $0,95 \pm 0,05$, foi de 3,8%.
- T₄ Livre – Quimiluminescência utilizando a técnica do duplo anticorpo, seguindo o protocolo do *Kit* da DPC (Diagnostic Products Corporation,

Los Angeles, CA) e as medidas feitas em um analisador automático IMMULITE. O erro intra-ensaio desta dosagem foi de 8,4%.

- Insulina – Radioimunoensaio, utilizando a técnica de fase sólida, em duplicata, seguindo o protocolo do kit da DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) e as medidas feitas em um analisador automático ANSR. Os coeficientes de variação intra e enter-ensaio foram de 6,2% e 6,1%, respectivamente.
- Glicemia plasmática – Método da Hexoquinase utilizando COBAS MIRA – S da Roche.
- TGO e TGP – Método Cinético – COBAS.
- Bilirrubinas e Creatinina – Método Colorimétrico – COBAS.
- Uréia – Método U.V. – COBAS.
- Hemoglobina Glicada – Método da microcromatografia líquida seguindo o protocolo do kit da LABTEST diagnóstica.
- Colesterol Total (CT), HDL – colesterol e Triglicerídeos (TGC) – Método Colorimétrico e enzimático seguindo o protocolo do kit da ROCHE, e as medidas feitas em um analisador automático HITACHI 902.
- HDL – colesterol – Fórmula de Friedwald¹¹⁵. $HDL - colesterol = [CT - (HDL + TGC/5)]$.

- Exame ultra-sonográfico

Os exames ultra-sonográficos foram realizados utilizando equipamento da marca *ATL* (Advanced Technologies Laboratories, USA), acoplado a um transdutor endovaginal de 9 a 5 MHz., sempre por um mesmo observador. Os exames foram realizados com as pacientes em posição ginecológica, estando o dorso elevado a 30 graus do plano horizontal. O transdutor foi posicionado no fundo de saco vaginal posterior, de forma a se obter a imagem do útero em toda a extensão. O exame constou da avaliação do endométrio e do volume uterino. A espessura endometrial foi avaliada medindo-se à distância entre uma interface endométrio-miométrio e a oposta, em milímetros. Os diâmetros uterinos foram medidos nos planos longitudinal (D1), ântero-posterior (D2) e transversal (D3), sendo o volume uterino total (em centímetros cúbicos) calculado por meio da fórmula: $D1 \times D2 \times D3 \times 0,52$.

- Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi definido a partir da análise de resultados obtidos em relação a uma amostra piloto constituída pelas dez primeiras pacientes incluídas no estudo. Foram tabulados os dados basais referentes a essa amostra piloto, em relação aos parâmetros de: glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, hemoglobina glicada e índice QUICKI. Para cada parâmetro foi calculado um tamanho de amostra suficiente para detectar diferença mínima de 25% entre os valores pré e pós-tratamento. Para todos esses cálculos foi empregado alfa de 5% e beta de 20% (poder de 80%). Uma vez que foi obtido um “n” para cada variável, optou-se por considerar a maior estimativa amostral, encontrada para a variável “glicemia”, que foi de 30 pacientes.