



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA TIBOLONA NA TRANSIÇÃO MENOPAUSAL:  
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO  
COM PLACEBO**

**Maria Socorro Medeiros de Moraes**

**Natal/RN**

**2011**

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA TIBOLONA NA TRANSIÇÃO MENOPAUSAL:  
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO  
COM PLACEBO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Maria Socorro Medeiros de Moraes**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria das Graças Almeida**

**Co-orientador: Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> George Dantas de Azevedo**

**Natal**

**2011**

## CATALOGAÇÃO NA FONTE

M827s

Morais, Maria Socorro Medeiros de.

Segurança e eficácia da tibolona na transição menopausal: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo / Maria Socorro Medeiros de Moraes. – Natal, 2011 56 p.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria das Graças Almeida.

Coorientador: Prof Dr George Dantas de Azevedo.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

1. Menopausa – dissertação. 2. Menopausa-transição – dissertação. 3. Tibolona – dissertação. Escala climatérica – dissertação. 4. Síndrome climatérica – dissertação. I. Almeida, Maria das Graças. II. Azevedo, George Dantas de. III. Título.

RN-UF/BS-CCS

CDU: 615.3:612.67(043.3)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA TIBOLONA NA TRANSIÇÃO MENOPAUSAL:  
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO  
COM PLACEBO**

**Coordenadora do Curso de Pós-Graduação:  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Técia Maria de Oliveira Maranhão**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Maria Socorro Medeiros de Moraes**

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA TIBOLONA NA TRANSIÇÃO MENOPAUSAL:  
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO  
COM PLACEBO**

**BANCA EXAMINADORA**

**PRESIDENTE: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria das Graças Almeida**

**MEMBROS**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Técia Maria de Oliveira Maranhão (UFRN) – Titular interno**

**Prof. Dr. João Sabino de Lima Pinho Neto (UFPE) – Titular externo**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Karla Monteiro Santana de Oliveira Freitas (UFRN) –  
Suplente interno**

**Prof. Dr. José Carlos de Lima (UFPE) – Suplente externo**

***"O covarde nunca tenta,  
o fracassado nunca termina e  
o vencedor nunca desiste."***

**(Norman Vicent Peale)**

## **DEDICATÓRIA**

À minha mãe, Terezinha Barros, mulher valorosa, determinada, exemplo de superação e minha referência maior de amor, moral, ética, dignidade e perseverança.

Aos meus filhos, Bruno Miguel e Bruna Letícia, que, com suas levezas e presenças, têm iluminado meus dias e fortalecido a minha alma;

Às mulheres parnamirinsenses, anônimas, despojadas, confiantes, eivadas de esperança, que acreditam no meu trabalho e me estimulam a buscar fazer sempre mais.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela presença constante em minha vida e por tornar tudo possível.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria das Graças Almeida, minha orientadora, pela credibilidade, paciência, incentivo e apoio em todas as fases deste estudo.

Ao Prof. Dr. George Dantas de Azevedo, meu coorientador, e à Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Karla Monteiro Santana de Oliveira Freitas, minha amiga e incentivadora, pelas importantes contribuições e sugestões dadas, desde o desenho do estudo ao exame de qualificação. Todas elas foram imprescindíveis para a realização deste trabalho.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Técia Maria de Oliveira Maranhão, que inspira a todos que buscam qualificar-se e que, com seriedade e equanimidade, conduz o Programa de Pós Graduação do Centro de Ciências da Saúde.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriana Augusto de Rezende pela valiosa colaboração e incentivos constantes.

Ao Dr. Francisco Jose de Lucena, meu amigo, parceiro em vários momentos deste trabalho e que, embora agora distante, manteve-se sempre presente me auxiliando nas traduções e finalização deste trabalho.

Ao colega doutorando e amigo Rand Randall Martins pelo apoio e parceria em todos os momentos, pois sem a sua prestimosa colaboração e envolvimento certamente não teria concluído este trabalho.



Aos colegas do Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa – LABMULT, Francisco Paulo Freire Neto, João Felipe Bezerra, Yonara Monique da Costa Oliveira, Karla Simone Costa de Souza, Luciana Cristina Alves de Souza e Álamo Augusto Maia Bezerra parceiros na seleção das participantes e companheiros nos finais de semana que, com dedicação, alegria e bom humor, dirigiam-se ao Município de Parnamirim para pesquisa de campo.

Ao funcionário do NIPEC/UnP, Fábio William da Silva, grande e prestimoso colaborador em todas as fases deste trabalho.

Aos alunos da primeira turma do curso de medicina da Universidade Potiguar-Turma 2006.2, pela colaboração na seleção das participantes e incentivos constantes.

Às secretarias do PPGCSA, Kalieny de Lima Moreno e Alana Cruz Bezerra, pela presteza e disponibilidade em atender as minhas solicitações, e de forma carinhosa motivaram-me nos momentos de desânimo e desesperança.

À Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Dina Maria de Araújo, do Laboratório de Farmacotécnica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pelos serviços de encapsulamento do fármaco e randomização das participantes.

À Universidade Potiguar pelo apoio logístico ao projeto.

À Prefeitura de Parnamirim, em particular aos trabalhadores da estratégia de saúde da família e a todos aqueles que fazem a Unidade Docente Assistencial – UDA pelo apoio incansável ao projeto.

Ao CNPq pelo apoio financeiro através de Edital do Projeto Universal, Protocolo 481011/2007-12, imprescindível ao desenvolvimento do projeto.

Ao Laboratório Farmoquímica pelo fornecimento da tibolona.

Ao NUPLAM(Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos) pelo fornecimento das cápsulas para o placebo e reencapsulamento da tibolona.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- **ALT** = Alanine-aminotransferase
- **AST** = Aspartato-aminotransferase
- **CAMS** = The Council of Affiliated Menopause Societies
- **CC** = Circunferência da Cintura
- **DHEAS** = Sulfato de dehidroepiandrosterona
- **FSH** = Follicle-stimulating Hormone
- **GGT** = Gamma-glutamyltransferase
- **GP** = Grupo Placebo
- **GT** = Grupo Tibolona
- **GSC** = Greene Climacteric Scale
- **HDL-c** = High Density Lipoprotein
- **HSD** =  $3\beta$ -hidroxiesteróidesdehidrogenases
- **IMC** = Índice de Massa Corporal
- **IMK** = Índice Menopausal de Blatt e Kupperman
- **LDL-c** = Low density lipoprotein
- **RCQ** = Razão cintura/quadril
- **SC** = Síndrome Climatérica
- **SERMS** = Selective Oestrogen Receptor Modulators
- **STRAW** = Stages of Reproductive Aging Workshop
- **TH** = Terapia Hormonal
- **WHI** = Women's Health Initiative

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	1
	Objetivo .....	3
2.	REVISÃO DA LITERATURA .....	4
	2.1. Caracterização do Problema .....	4
	2.2. Avaliação da Síndrome Climatérica (SC) .....	7
	2.3. Tratamento.....	8
3.	ARTIGOS .....	11
	3.1 Artigo submetido a Gynecological Endocrinology em 31/05/11 .....	11
	3.2 Artigo publicado na Gynecological Endocrinology em 14/12/11.....	32
4.	COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E SUGESTÕES .....	37
	4.1 Projeto Inicial .....	37
	4.2 Por que Transição Menopausal?.....	38
	4.3 Influência do perfil multidisciplinar do PPGCSA no desenvolvimento da pesquisa e na formação da aluna .....	39
	4.4 Dificuldades Metodológicas .....	39
	4.5 Produções Científicas derivadas desta pesquisa.....	41
	4.6 Pretensões futuras .....	43
5.	APÊNDICE .....	44
	5.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	44
	5.2 Ficha Clínica de Triagem.....	48
	5.3 Ficha de Avaliação Ginecológica .....	49
	5.4 - Ficha de Dados Antropométricos.....	51
6.	ANEXOS .....	55
	6.1 – Certificado do Comitê de Ética.....	55
	6.2. Escala Climatérica de Greene .....	55
	6.3. Índice Menopausal de Blatt - Kupperman (IMK).....	57
7.	REFERÊNCIAS.....	58

## RESUMO

Embora a Transição Menopausal e a menopausa sejam eventos biológicos normais, podem ser acompanhadas de agravos que aumentam o risco de morbidade e mortalidade com destaque para os sintomas agudos da Síndrome Climatérica(SC). O tratamento visa o controle destes sintomas para evitar as consequências tardias da deficiência estrogênica, sempre considerando a segurança e a tolerabilidade ao fármaco empregado e os fatores de risco para complicações futuras.

**Objetivo:** Avaliar a eficácia, o perfil de segurança e tolerabilidade do uso da tibolona na transição menopausal. **Material e métodos:** Estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, envolvendo 65 mulheres saudáveis com idade média de 48,5(±3.5) anos. Critérios de Inclusão: a) idade entre 40 e 55 anos; b) útero sem anormalidades avaliado por ultrassonografia transvaginal e com espessura endometrial $\leq$ 10 mm; c) irregularidade menstrual nos últimos 6 meses e amenorreia inferior a 12 meses; d) níveis séricos de Hormônio Folículo Estimulante(FSH) $\geq$ 30mIU/ml; e) SC avaliada pelo Índice Menopausal de Blatt e Kupperman (IMK) com score de pontos $\geq$ 14; f) Índice de Massa Corporal $\leq$ 30Kg/m<sup>2</sup>; g) mamografia com BI-RADS igual a 1 e 2; e ) valores de bioquímica sanguínea, pós jejum de 12 horas, dentro dos limites de normalidade. Critérios de exclusão: a) fumo; b) uso nos 90 dias que antecederam a entrada no estudo de qualquer medicação hormonal, psicotrópica ou que interfiram com metabolismo glicídico e lipídico; c) qualquer doença neoplásica anterior ou atual; d) hipertensão arterial(pressão sistólica $\geq$ 160 mmHg e diastólica $\geq$ 105 mmHg); e) doenças hepáticas e renais; f)desordens cerebrovasculares, tireoideanas, cardiovasculares e

tromboembólicas; g) doenças mentais; e h) diabetes mellitus. Trinta participantes foram escolhidas pelo método randômico para o Grupo Tibolona (GT) que recebeu 2,5 mg/dia de tibolona por via oral durante 12 semanas contínuas; as demais 35 foram incluídas no Grupo Placebo (GP) que recebeu 1 cápsula/lactose/dia, por igual período. **Medidas utilizadas:** A eficácia da tibolona foi avaliada pelo IMK e a Escala Climatérica de Greene (GSC). Na avaliação da segurança e tolerabilidade utilizou-se parâmetros bioquímicos (perfil lipídico, glicemia e função hepática), medida da espessura endometrial, o registro diário de queixas relacionadas com o tratamento e a evolução de medidas antropométricas {Índice de Massa Corporal(IMC), Circunferência da Cintura(CC) e Razão cintura/quadril(RCQ)}. **Resultados:** Cinquenta e sete participantes (87,7%) concluíram o estudo. Ao final de 12 semanas, ao se comparar os dois grupos, em relação aos valores basais, observa-se: no GT uma diminuição significativa nos sintomas climatéricos: IMK ( $35,5 \pm 6,7$  vs.  $11,3 \pm 6,5$ ) e GSC ( $31,9 \pm 4,6$  vs.  $19,8 \pm 10,5$ )  $p < 0,001$ ; melhora do perfil lipídico com redução do Triglicérides ( $152,2 \pm 53,0$  vs.  $105,2 \pm 26,8$ )  $p < 0,001$ , colesterol total ( $220,7 \pm 38,5$  vs.  $193,3 \pm 37,9$ )  $p = 0,001$  e LDL colesterol ( $144,7 \pm 36,9$  vs.  $129,0 \pm 43,6$ )  $p = 0,03$ ; redução em 25,7% na relação Triglicérides/HDL-c, fator preditor de resistência insulínica e de risco para doença arterial coronariana. No mesmo grupo, observou-se redução de 21% na espessura endometrial em relação ao valor basal ( $8,1 \pm 2,6$  vs  $6,4 \pm 1,9$ ;  $p < 0,05$ ), compatível com atrofia; não houve alterações nos marcadores hepáticos e nem relatos de efeitos colaterais que levassem a interrupção do tratamento. **Conclusões:** A tibolona mostrou-se eficaz para reduzir a sintomatologia climatérica de mulheres na transição menopausal, com boa tolerabilidade e melhora no perfil lipídico. A

atrofia endometrial sugere provável segurança para o seu uso como agente terapêutico da transição menopausal.

**Palavras chaves:** Transição Menopausal; Menopausa; Tibolona; Escala Climatérica de Greene; Índice menopausal de Blatt e Kupermann; Síndrome Climatérica.

## 1. INTRODUÇÃO

A experiência da transição menopausal é única e particular para cada mulher, pois depende de diversos fatores de ordem biológica, intelectual e psicossocial. Entretanto, cerca de 80% das mulheres experimentam a Síndrome Climatérica (SC) que pode trazer sérios transtornos e dificuldades para a realização de suas atividades diárias, o que afeta sua qualidade de vida e cria a necessidade de tratamento <sup>(1,2)</sup>. Embora o tratamento ideal ainda não tenha sido encontrado, o padrão ouro na terapia farmacológica até o momento é reconhecidamente a Terapia Hormonal (TH)<sup>(2)</sup>.

Disponível há cerca de 60 anos, a TH é eficaz no tratamento dos sintomas climatéricos, na preservação da massa óssea, na prevenção de fraturas e na manutenção da função cognitiva, evitando as consequências tardias da deficiência de estrogênio<sup>(1-5)</sup>. Além disso, a relação risco-benefício da TH é favorável quando iniciada nos primeiros 10 anos de sintomatologia climatérica<sup>(2,3,5,6)</sup>, mas reduz-se com a idade, sobretudo na pós-menopausa tardia sem tratamento prévio<sup>(2,3,5,6,7)</sup>.

Adicionalmente, algumas alternativas à TH têm sido propostas para tratar a SC, dentre elas o uso de tibolona, fitoestrogenos e moduladores seletivos de receptores estrogênicos (SERMs), que trazem significativas diferenças na aderência das usuárias, no perfil de segurança e na eficácia <sup>(3,4,5,6,8)</sup>.

Dentre as alternativas apresentadas, destacamos a tibolona, um esteróide sintético com propriedades estrogênicas, androgênicas e progestogênicas. Embora até o momento não tenha registro junto ao Food and



Drugs Administration americano (FDA-U.S.), não seja parte da TH tradicional e raramente seja mencionado nas diretrizes para o tratamento da menopausa, a tibolona tem sido usada por mulheres européias na pós-menopausa há mais de duas décadas com sucesso terapêutico e segurança clínica <sup>(3,4,5,6,7)</sup>. O emprego de tibolona tem eficácia comprovada para tratar sintomas climatéricos e prevenir osteoporose, além de proporcionar dois efeitos positivos que merecem destaque: melhora da disfunção sexual e do humor <sup>(3,4,5,6,7,9,10)</sup>.

Apesar da importância clínica e epidemiológica da transição menopausal para instituir planos de intervenções que visem à promoção da saúde, à prevenção de doenças e ao tratamento de agravos emergentes, ainda existe uma carência de estudos clínicos voltados para esta fase. As controvérsias pós Women's Health Initiative (WHI) exigem que toda e qualquer terapêutica instituída em qualquer fase do climatério tenha a relação risco benefício ponderada, e que seja norteada pelos princípios da segurança no uso.

Assim, embora os riscos associados ao uso da tibolona sejam similares àqueles relatados para a TH convencional e já tenha eficácia comprovada para tratar o componente vasomotor da SC, é importante estudar, através de ensaios clínicos randomizados, sua ação nos demais sintomas da transição menopausal, principalmente nos psicológicos. Além disso, a abordagem da segurança e da tolerabilidade do uso de tibolona na transição menopausal se justifica pela sua indicação prevista, pelo menos até o momento, apenas para a pós-menopausa <sup>(3,4,5,6,7,8)</sup>.

**Objetivo**

Avaliar a eficácia da tibolona oral (2,5mg/dia) sobre os sintomas climatéricos da transição menopausal, sua tolerabilidade e perfil de segurança relacionados com parâmetros clínicos, metabólicos e antropométricos.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Caracterização do Problema

A Transição Menopausal é um processo dinâmico que se inicia com a primeira irregularidade menstrual e termina com o período menstrual final<sup>(12)</sup>, que decorre do processo de envelhecimento ovariano, com perda progressiva de oócitos funcionais e desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário<sup>(12,13)</sup>. A duração da transição menopausal até o período menstrual final é bastante variável, o que talvez explique a utilização de vários termos, como perimenopausa, premenopausa, climatério ou transição menopausal<sup>(14)</sup>, para fazer-lhe referência nas publicações encontradas a esse respeito.

Após várias tentativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do The Council of Affiliated Menopause Societies (CAMS) para unificação dos termos e das recomendações para a classificação e nomenclatura do The Study of Women Health Across the Nation (SWAN) e do The Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), se instituiu a adoção universal da classificação STRAW, que descreve os estágios da vida reprodutiva da mulher, desde a menacme até a pós-menopausa<sup>(14,15)</sup>.

A classificação STRAW resultou de uma reunião realizada em 2001, em Utah (EUA), que tomou como base para este sistema de estadiamento do envelhecimento reprodutivo da mulher as mudanças nos seus padrões de sangramento, tendo como referência o último período menstrual, denominado de Final Menstual Period (FMP) na referida classificação. O STRAW é dividido

em 7 estágios, conforme ilustrado na figura abaixo<sup>(14)</sup>. Neste ensaio, contemplamos os estágios -2 a -1, que antecedem o último período menstrual.

Fig 1. - Recommendations of Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), 2001.

Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologia	IDADE REPRODUTIVA			TRANSIÇÃO MENOPAUSAL		PÓS-MENOPAUSA		
	Inicial	Pico	Tardia	Inicial	Tardia		Inicial	Tardia
				PERIMENOPAUSA				
Duração do Estágio	VARIÁVEL			VARIÁVEL		1 ano	4 anos	Até a morte
Ciclos menstruais	Regular ou variável	Regular		Duração dos ciclos variável > 7 dias diferente do normal	> 2 ciclos alternados e intervalo de amenorréia > 60 dias		AMENORRÉIA	
Endócrino	FSH normal		FSH↑	FSH↑			FSH↑	

Fonte: Manual de Orientação em Climatério da FEBRASGO

A senescência do eixo reprodutivo determina alterações sistêmicas bioquímicas e endócrinas que marcam a transição menopausal e antecedem o período menstrual final<sup>(12,13)</sup>. Durante muito tempo, acreditou-se na teoria de que a secreção de hormônios reprodutivos diminuía linearmente ao se aproximar a menopausa<sup>(12-18)</sup>., mas essa visão foi refutada ao observar-se que a transição menopausal é um período no qual existe uma função ovariana hormonal flutuante (ora aumentada, ora diminuída)<sup>(12,13,16,17,18)</sup>.

Essa variabilidade funcional ovariana reflete-se na flutuação dos níveis de estrógeno, que não se estabilizam até o final da transição menopausal<sup>(12,16)</sup>, nos baixos níveis de progesterona<sup>(15,16)</sup> e no aumento progressivo do Hormônio Folículo Estimulante (FSH)<sup>(12,16,18)</sup>. O aumento do FSH resulta da diminuição da secreção de inibina B<sup>(12,16)</sup> e de hormônio antimülleriano pelas células da granulosa<sup>(12,19)</sup>. Quanto aos níveis de testosterona e de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), observa-se que não se modificam significativamente<sup>(12,13,17)</sup>. Apesar de se utilizar a dosagem sérica do FSH e Estradiol na fase folicular precoce tanto na clínica como na pesquisa para detecção da falência ovariana, a evidência mostra que não existe um marcador endócrino específico para diagnosticar as fases inicial ou final da transição menopausal nem para identificar o período pré-clínico dessas mudanças hormonais<sup>(12)</sup>.

Assim, o diagnóstico deve ser baseado na história de irregularidade menstrual, definida como: a) mudança no intervalo dos ciclos acima de 7 dias; e b) ausência de 1 ciclo (atraso menstrual de até 30 dias)<sup>(12,16)</sup>. Estes dados caracterizam a fase inicial da transição menopausal. Por outro lado, a sua fase final começa quando há relato de atraso menstrual de 60 dias e coincidência com o surgimento dos primeiros sintomas climatéricos<sup>(12)</sup>.

Os quatro principais grupos de sintomas clínicos da transição menopausal são: 1) vasomotores (fogachos e suores noturnos); 2) psicológicos (ansiedade, depressão, dificuldades de concentração, insônia, irritabilidade e diminuição do desejo sexual); 3) locomotores, (artralgias e lombalgias); e 4) urogenital (irregularidade e atrasos menstruais, secura vaginal, dispareunia e

aumento da frequência urinária)<sup>(13,20)</sup>. A SC é relatada por 60 a 80% das mulheres e tem uma duração média de 5,5 anos<sup>(20)</sup>.

## **2.2. Avaliação da Síndrome Climatérica (SC)**

Os sintomas que caracterizam a SC podem ser avaliados por instrumentos que transformam variáveis qualitativas em quantitativas e permitem a sua análise estatística. O Índice Menopausal de Blatt e Kupperman (IMK) e a Escala Climatérica de Greene (GSC) são bastante utilizados para diagnóstico e monitorização de efeitos dos tratamentos instituídos<sup>(21)</sup>.

Embora tenha mais de 60 anos de uso e a despeito de suas limitações, o IMK ainda é o instrumento mais usado para avaliar a SC, tanto em pesquisa quanto em clínica. Uma análise com a sua utilização envolve onze sintomas ou queixas (sintomas vasomotores, insônia, parestesia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaléia, palpitação e zumbidos), aos quais são atribuídas diferentes pontuações segundo a sua intensidade e prevalência, sendo os sintomas vasomotores os mais valorizados<sup>(21,22)</sup>. Para o cálculo do escore total do IMK, os sintomas pesquisados apresentam pesos diferenciados: as ondas de calor assumem maior relevância, têm peso 4; parestesia, insônia e nervosismo recebem um valor intermediário, o peso 2; e os demais sintomas como melancolia, vertigem, artralgia, astenia, cefaléia ou palpitações assumem peso 1<sup>(21)</sup>.

Na GSC, o escore total é de 21 pontos divididos em subescalas de sintomas “psicológicos” (ansiedade e depressão), “somáticos”, “vasomotores” e “sexuais”<sup>(21,23)</sup>. Em sua validação para mulheres brasileiras, destaca-se a

metodologia desenvolvida previamente por Azevedo et al<sup>(21)</sup>, que demonstra a aplicabilidade do instrumento tanto para usuárias de perfil urbano quanto rural.

Em ambos os instrumentos de avaliação, as respostas para cada sintoma investigado seguem a seguinte escala de escores: 0 (ausência do sintoma ou nunca vivenciado), 1 (sintomas leves), 2 (sintomas moderados) e 3 (sintomas intensos)<sup>(21)</sup>.

### **2.3. Tratamento**

Dados de ensaios clínicos nível II de HT reconhecem o estágio -2 da classificação STRAW, ou transição menopausal inicial, como "janela terapêutica de oportunidade para cardioproteção", que contribui para retardar ou evitar o aparecimento de doenças cardiovasculares<sup>(11,13,20)</sup> e sugerem que os regimes isolados de estrogênio podem oferecer maior cardioproteção do que aqueles combinados com progesterona<sup>(2,20)</sup>. Essa hipótese de cardioproteção da TH iniciada nos primeiros anos de sintomatologia climatérica foi avaliada por um estudo que durou 5 anos, o "The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)<sup>24</sup>, cujo término foi em 2010, mas os resultados obtidos ainda não foram publicados até o momento (junho de 2011).

Durante os últimos anos, devido à polêmica do estudo Women's Health Initiative (WHI), e de outros estudos a respeito, muitas mulheres e médicos têm revisto suas opiniões e têm buscado encontrar um tratamento que proporcione o máximo de benefícios e o menor risco<sup>(2,4,5,6,20)</sup> às pacientes. Com isso, inúmeras alternativas à TH são apresentadas, mas a avaliação da qualidade, a evidência sobre a segurança e a sua eficácia destes têm sido questionadas<sup>(6,20)</sup>. Neste cenário, o uso da Tibolona na pós-menopausa já tem

lugar definido em cerca de 90 países e, na Europa, é utilizada desde 1988 por cerca de 1.5 milhão de mulheres/ano<sup>(6)</sup>.

A tibolona é um esteróide sintético, derivado da 19-nortestosterona, que possui propriedades estrogênicas, androgênicas e progestogênica e ação tecido específica, mediada por enzimas<sup>(9,10,26)</sup>. Após administração por via oral, a tibolona é rapidamente metabolizada em 3 $\alpha$ -hidroxitibolona e 3 $\beta$ -hidroxitibolona pela ação das enzimas 3 $\alpha$  e 3 $\beta$ -hidroxiesteróidesdehidrogenases (HSD) hepática e intestinal<sup>(9)</sup>. Embora o 3 $\alpha$ -hidroxiderivado seja o principal e mais abundante metabólito circulante<sup>(26)</sup>, ambos os hidroxiderivados são ligantes e ativadores de receptores de estrogênio que agem no osso, na vagina e nos receptores estrogênicos. Um terceiro metabólito, o  $\Delta$ 4 isômero, é formado no intestino, no fígado e no endométrio por ação da enzima 3 $\beta$ -HSD isomerase, e é agonista dos receptores de andrógenos e de progesterona, além de parecer agir também no cérebro<sup>(9,10,26)</sup>.

Embora se veja informações a respeito, ainda são encontradas, atualmente, controvérsias quanto à existência de um quarto metabólito, o 7 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -etinilestradiol, com potente ação estrogênica, formado a partir da tibolona por ação de aromatasas hepáticas<sup>(26-27)</sup>.

A tibolona é tão eficaz quanto a TH para o alívio dos sintomas do climatério e prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e é considerada segura para uso por curto prazo (3 a 4 anos)<sup>(3-7,20,25,26)</sup>. Com a sua utilização, dois efeitos positivos destacam-se: a melhora da disfunção sexual e a estabilização do humor<sup>(3,4,6,10)</sup>. Os riscos do seu uso são aqueles previstos



para o HT, com a particularidade de não estimular a proliferação do endométrio e da mama <sup>(4,6,7,10,25,26)</sup>.

Diante disso, o Consenso Latino Americano<sup>(28)</sup> de 2005 para o tratamento da MT recomenda que a abordagem de qualquer mulher nesta fase seja individualizada, com avaliação da relação risco/benefício, e defende que, após considerações de outras terapias alternativas, escolha da TH pode ser uma opção segura, que deve ser feita dando-se à mulher subsídios e informações necessárias para participar conscientemente da escolha do melhor plano terapêutico.

## 3. ARTIGOS

3.1 Artigo submetido a *Gynecological Endocrinology* em 31/05/11

**Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomised, double-blind placebo-controlled trial**

Journal:	<i>Gynecological Endocrinology</i>
Manuscript ID:	DGYE-2011-0151
Manuscript Type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	31-May-2011
Complete List of Authors:	medeiros de morais, Maria; Federal University of Rio Grande do Norte, School Maternity Januário Cicco Cavalcanti Maciel, Alvaro; Federal University of Rio Grande do Norte, Physiotherapy Martins, Rand; Federal University of Rio Grande do Norte, Postgraduate Program in Health Sciences Neto, Francisco Paulo; Federal University of Rio Grande do Norte, Biochemistry Rezende, Adriana; Federal University of Rio Grande do Norte, Clinical and Toxicological Analyses Azevedo, George; Federal University of Rio Grande do Norte, Morphology Almeida, Maria; Federal University of Rio Grande do Norte, Clinical and Toxicological Analyses
Keywords:	Estrogen Receptor, Hormone Replacement Therapy, Menopause, Tibolone, Menopausal Transition

## Abstract

**Objective:** To evaluate the efficacy, the safety and tolerability of Tibolone use in the menopausal transition.

**Methods:** 65 healthy women aged 40 to 55 ( $48.5 \pm 3.5$ ) were recruited for a randomised, double-blind controlled trial: 30 participants were recruited to receive 2.5 mg/day of Tibolone oral(TG) and 35 were assigned to the Placebo Group (PG) and received one capsule/lactose/day. Both groups were treated for 12 consecutive weeks. The Blatt and Kupperman Menopausal Index (KMI) and the Greene Climacteric Scale (GCS) were used. To safety, the glycaemic and lipid profiles, biochemical measures of hepatic function and endometrial thickness was measured. To tolerability, a daily registry of complaints related to the treatment was maintained and anthropometric measures to assess.

**Results:** A total of 57 women completed the study. After 12 weeks of use tibolone the KMI and GCS had a significantly decreased in total score and percentage with respect to baseline reflecting effectiveness to treat climacteric symptoms. The improvement in blood biochemistry, the endometrial atrophy, and the maintenance of the anthropometrical measures reflecting the safety; the absence of serious side effects show good tolerability in the use.

**Conclusions:** The results show efficacy, good tolerability and safety of the tibolone for use in the menopausal transition

## 1. Introduction

During the menopausal transition (MT), variability in ovarian function occurs, resulting in fluctuating concentrations of oestrogen levels that are associated with a drop in progesterone and a progressive increase in follicle-stimulating hormone (FSH) levels [1,2,3,4]. Approximately 80% of MT women experience climacteric symptoms such as hot flushes, sweating, mood changes and libido affecting the quality of life (QoL) and requiring treatment [3,5].

Hormone therapy (HT) with oestrogen alone or in combination with progesterone remains the gold standard for treating climacteric syndrome (CS) [5, 6]. Additionally, several alternatives to HT have been proposed for use during the MT, such as tibolone, phytoestrogens and selective oestrogen receptor modulators (SERMs), with significant differences related to the patient adherence, and safety and efficacy profiles [6,7,8,9,10].

Tibolone is a tissue-specific compound structurally related to 19-nortestosterone derivatives that is as effective as HT in relieving climacteric symptoms and preventing osteoporosis in postmenopausal women [09, 10, 11, 12,13]. Two of the positive effects that stand out are improved sexual dysfunction and improved mood [9, 10, 12, 13]. The risks are those predicted for HT, with a particularity of not stimulating endometrial and breast proliferation [9, 10, 11, 13].

Tibolone has been used in Europe since 1988 by approximately 1.5 million women/year, but its use has been limited to postmenopausal women [9, 10, 11, 13]. Considering that associated risks to the tibolone use are similar to those related to conventional HT, it is very important address the efficacy and

safety of tibolone use in MT women through randomized clinical trials. Thus, the aim of our study was to evaluate the efficacy of oral tibolone (2.5 mg/day) on the climacteric symptoms in MT and assess its tolerability and safety profile related to clinical and metabolic parameters.

## **2. Methods**

### **2.1. Subjects and Study design**

A randomised, double-blind placebo-controlled study was performed involving 65 Brazilian in menopausal transition aged 40 to 55 years old ( $48.5 \pm 3.5$ ) to evaluate the efficacy, the safety profile and tolerability of use the Tibolone. For calculating the sample size, we estimated that within a sample of 10% of the initial population one (652 women enrolled in specialized outpatient clinic of climacteric) could detect a difference of a minimum of 15% between the groups with a power of 80% and a level of significance  $\alpha = 0.05$ . The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Rio Grande do Norte (protocol number 294/08) and are registration at the Australian New Zealand Clinical Trials number 12611000200987. All of the participants signed an informed consent form. The inclusion criteria were: a) age between 40 and 55 years; b) menstrual irregularity during the previous six months, fewer than 12 months of amenorrhea; c) the presence of an uterus without anomalies upon initial vaginal ultrasonography evaluation and endometrial thickness measurement  $\leq 10$ mm; d) plasma follicle-stimulating hormone (FSH) level  $\geq 30$  mIU/ml e) blood biochemistry within normal limits {(total cholesterol  $< 250$  mg/dL, triglycerides  $\leq 200$  mg/dL and glycaemic  $\leq 100$  mg / dL)}; f) who scored

in the Blatt-Kupperman Menopausal Index(KMI)  $\geq 14$  points; and g) mammography study which result by the classification of BI-RADS(Breast Image Reporting and Data System method)[18] is 1 or 2. The exclusion criteria were: a) smoke; b) use of any hormonal medication, psychotropic or other medications that could interfere with the lipid-glycaemic profile, within 90 days of trial; c) history of clinical of hepatic or kidney disease or diabetes mellitus; d)cerebrovascular, thyroid, cardiovascular or thromboembolic disorders; e) any neoplastic disease f) hypertensive disorder (systolic BP $\geq 160$  mmHg and/or diastolic BP  $\geq 105$  mmHg), g) obesity {body mass index(BMI)  $> 30$  mm<sup>2</sup>/kg; and h)mammographic study which result by the classification of BI-RADS (Breast Image Reporting and Data System method)[18] is 3 or 4[14,15,16,17]. The initial screening included a socio-demographic inventory, anamnesis for clinical and gynaecological concerns and detailed physical examination including measurement of the blood pressure, waist and hip circumferences, weight, height and body mass index (BMI). Pilot test was conducted with 12 women to evaluate applicability of the chosen instruments and questionnaires and ensure validity, reliability and confidence of the results to be obtained. For evaluating the climacteric symptomatology, we used the Greene Climacteric Scale (GCS) [19] and the Blatt-Kupperman Menopausal Index (KMI) [20], as these instruments have been used previously in the Brazilian population [15, 16, 17]. GCS and KMI scores were determined both at the onset of treatment and after 12 weeks. At initial screening blood samples were collected after 12h overnight fasting for measurement of hormonal and biochemical parameters including follicle-stimulating hormone (FSH), serum total cholesterol and its fractions, triglycerides, glycaemia, alanine-aminotransferase (ALT), aspartate-

aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), albumin and globulin levels. Biochemical parameters were assessed at the onset of the study and after 12 weeks of treatment in an auto-analyser Dimension AR<sup>®</sup> system (Dade Behring, Newark, NJ, USA) by using the reagents and protocols from the manufacturer. Serum concentrations of estradiol were determined in follicular phase in baseline and after 12 weeks by radioimmunoassay using commercial kits from Diagnostic Products Corporation Kits, Los Angeles, CA, USA. All women meeting inclusion criteria underwent were randomly allocated in 2X2 into two groups: the Tibolone Group (TG) received 2.5 mg/day of tibolone (ReduClim<sup>®</sup>, Farmoquímica, Brazil) orally in capsule form; and the Placebo Group (PG), which received a daily administration of identical capsules containing lactose. Both groups received daily capsules for 12 weeks. One author was responsible for the randomization, and the same author also assessed subject's compliance to the study protocol. Participants who failed to appear for at least one subsequent session or failed to follow the dosage regimen for more than 3 consecutive days within a period(30 days) were considered non-compliant. The Safety Committee consists of one gynecologist and two the pharmaceutical that watches for adverse effects and could halt the trial if risks appear.

## **2.2. Endometrial Safety and tolerability**

Endometrial safety was evaluated by measuring the endometrial thickness using a model SSD-3500 ultrasound device (Aloka Co., Tokyo, Japan) that was attached to an endovaginal transducer at 5-9 MHz. Endometrial thickness (in mm) was determined as the distance between one endometrium-myometrium interface and the opposite interface. The ultrasonography exams

were performed by one investigator with a competence certificate and extensive experience using the method. Measurements were made at baseline and after 12 weeks of treatment.

Tolerability to tibolone was evaluated using biochemical measurements, anthropometric measures (BMI and waist-hip ratio) and the occurrence of various effects investigated in the home visit. Each participant received a diary notebook for recording the dose ingested and the occurrence of side effects. The main predicted reactions were genital haemorrhage, mastalgia, allergy, weight gain, headache, epigastralgia and androgenic effects [9, 10, 11,12]. Any clinic or laboratorial changes resulted in the cessation of treatment by the Safety Committee.

### **2.3- Statistical analysis**

The statistical analysis was performed using the SPSS statistical program, version 15.0 for Windows. For the analysis within each group, we compared the results at the beginning and end of the study using the Student's *t*-test for paired samples. In the analysis between the treatment groups, the Student's *t*-test for independent samples was used. In order to compare proportions between categorical variables, we used the Pearson's chi-square test ( $X^2$ ). An intention-to-treat analysis (ITT) was performed considering all of the data from the allocated participants in each group. In the entire analysis, a *p*-value of 0.05 and a confidence interval of 95% were considered.



### **3. Results**

#### **3.1 – Baseline Characteristics**

Fifty-seven of the 65 selected women (87.7%) completed the study. In the TG group, 3/30 women (10%) discontinued the trial due to vaginal bleeding, a lack of study adherence or a change of address. In the PG group, 5/35 women (14.2%) discontinued the trial due to weight increase, a lack of study adherence and/or aggravation of the climacteric symptoms.

Table 1 shows the basal characteristics of the participants and there were no significant differences in the baseline demographic and clinical characteristics between the two groups (Table 1).

#### **3.2 Efficacy, safety and tolerability**

Table 2 shows the average of the total KMI and GCS scores according groups. A considerable decrease in climacteric symptomatology as observed in the TG compared with the control group as measured with both scores. It should be emphasised that vasomotor symptomatology decreased in the TG to 92% of the basal score.

Table 3 shows the analysis of the effects of tibolone on lipidic and biochemical parameters, endometrial thickness and weight measurements between baseline and 12-weeks values in both groups. After 12 weeks of treatment, the TG showed a significant reduction in the levels of total cholesterol(12.8%) LDL-cholesterol(10%), HDL-c(14 %) triglycerides(36 %)and glycaemia(6%) compared to their baseline averages. The reduction of Triglycerides/HDL-c relation(25.7%) - powerful predictor of insulin resistance

and of risk to coronary artery diseases[27] were important. The other variables of interest did not differ significantly between the basal measurements and after 12 weeks of treatment for either group. The endometrial thickness was reduced to 1.6 mm(21%) in the TG compared to the basal average ( $p<0.001$ ), which is consistent with endometrial atrophy after 12 weeks. The other parameters were not significantly different. The analysis of adverse symptoms interpreted by the participants shown: the treatment was well tolerated in the TG, however, vaginal bleeding and breast pain were registered within the first four weeks of treatment in 12.3% and 30.7% of patients, respectively.

#### **4. Discussion**

The results of the present study support that tibolone is an effective alternative for treatment of CS in the menopausal transition, since relevant reductions in the total scores on both the KMI (68.2%) and GCS (36.5%) scores were observed after a 12-week period of tibolone use. Since the menopausal transition is associated with deterioration in sexual life as well as mood changes with an important impairment in quality of life of these women, tibolone emerges as an available therapeutic option for MT women [9, 10,14].

Tibolone has a global oestrogenic action through  $3\alpha$  and  $3\beta$ -OH-tibolone, which are connectors and activators of oestrogen receptors [9, 21, 22]. The ability of these metabolites to modulate peripheral  $\alpha$ -oestrogenic receptors is the basis of the decrease in climacteric symptomatology as that has been seen in placebo-controlled clinical experiments [14, 21, 22].

Efficacy of tibolone therapy for relieving vasomotor symptoms has been related as similar to that associated to the oestrogen use [9,10]. Somunkiran et

al. [14] corroborated this result in a randomised clinical experiment with women in MT who were ( $47.8 \pm 3.2$ ) years of age.

Our results in relation to somatic, sexual and psychological symptoms evaluated by the GCS were similar to those found by Somunkiran et al. [14]. Tibolone's action on the somatic and psychological symptoms is due to its positive neuroendocrine effects in the modulation of opioids and serotonergic receptors, the increase in plasma and pituitary  $\beta$ -endorphin levels, and stimulating the production of allopregnanolone, a steroid with sedative and anxiolytic properties [9, 10, 14, 22].

In the previous studies on tibolone use, somatic symptoms of headache was the most reduced in the TG group (85.2%  $p=0.05$ ). This is consistent with a study Lam et al. [24], in which they compared tibolone with placebo; moreover, Somunkiran et al. [14] compared tibolone and  $17\beta$ -oestradiol and found that headache only occurred in the group that received tibolone.

Our study also shows tibolone's positive effects on psychological symptoms, with results that are similar to those reported by Somunkiran et al. [14]. However, the results of a study by Lam et al. [24] were inconclusive, as Tibolone-treated and placebo-treated participants showed the same improvement in their psychological well-being as evaluated by GCS scores.

Tibolone's favourable action on sexual interest shown in this present study is due to its oestrogenic and androgenic actions [10, 24]. The oestrogenic action—via its metabolites  $3\alpha$  and  $3\beta$ -OH-tibolone—relieved vaginal dryness and dyspareunia, thereby increasing comfort during sexual activity. The androgenic action exerted by the tibolone molecule itself and by its derived isomeric  $\Delta^4$  reduced plasma levels of sex hormone-binding globulin (SHBG) and

increased the concentration of free testosterone, DHEA-S and oestradiol, thereby increasing sexual desire [10, 22, 24].

Lipid metabolism during the menopausal transition fluctuates due to biological ageing and the hormonal changes that occur in this period [11, 26]. As a consequence, an increase in total cholesterol, triglycerides and LDLc occurs, whereas HDLc levels are unchanged [9, 10, 26]. The action of tibolone on the lipid profile is complex, but shows favourable effects in both protecting against atherosclerosis in animal models and in clinical, placebo-controlled experiments [9, 10, 12, 26].

Regarding the biochemical parameters, in the Tibolone-treated patients triglycerides showed the greatest reduction, with a decrease of 36.2%; total cholesterol (12.8%), LDLc (10%) and HDLc (14.6%) were also reduced relative to their basal values. These results are similar to other clinic experiments that were reviewed by Nicoletta et al. [10]. The reduction in HDL-c is due to the stimulation of hepatic lipases by the  $\Delta^4$  isomer [11, 12, 13].

The OPAL study (Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tiboLone) [26] found that during menopause, the use of tibolone—when compared to equine oestrogen and medroxyprogesterone—did not increase the risk of atherosclerosis. This is partially explained by experimental studies using animal models, which found that Tibolone preserved the capacity of HDL-c in removing free cholesterol particles from peripheral tissues [27]. Kloosterboer et al. [25] demonstrated that tibolone reduced HDL-c levels in the first 12 months of therapy; however, after 36 months, the values returned to pre-treatment levels. On the other hand, Stuckey et al. [27] demonstrated that the use of fenofibrate together with tibolone did not correct the alterations observed in

HDL-c levels and suggested that tibolone might exert unknown effects on the vascular system.

In our study, the participants of the GT showed a reduction of approximately 6% in their fasting glycaemia after 12 weeks of treatment. These results are consistent with a study by Crona et al. [28], who observed a reduction in the tolerance to glucose in young oophorectomised women who were tibolone users. Freitas et al. [17] administered tibolone at 2.5 mg/day for 6 months to 24 post-menopausal women with non-insulin-dependent diabetes mellitus and found no change in fasting glycaemia during the treatment. In addition, Wiegratz et al. [29] conducted a multi-centre study of post-menopausal women and compared the effects of tibolone with the effects of conjugated oestrogens on the carbohydrate metabolism; the authors found no significant clinical differences between pre- and post-treatment for either group.

In our study, we observed a reduction of 25.7% in the TG in their triglyceride/HDL-c ratio. This ratio is considered a powerful predictor of insulin resistance and of the risk for coronary artery disease[27]. Hence, one can infer that the use of tibolone in the menopausal transition might represent a benefit for women in the form of more effective and longer cardioprotection, as reported in others study [09, 10, 14, 26, 27, 28].

The biotransformation of tibolone occurs in the liver and intestines, and its steroid metabolites undergo complete hepatic aromatisation by the enzymes of the p450 complex [13]. Despite the possibility of hepatotoxicity, the use of Tibolone for 12 weeks did not cause either an increase in transaminases or altered liver function, which is consistent with other studies [10,14, 21, 23, 25, 28].

HT, at the beginning of the treatment, is associated with irregular uterine bleeding and mastalgia, which are attributed to excessive oestrogen activity [6, 30]. In our study, the TG subjects experienced vaginal bleeding, mastalgia that was restricted to the first 4 weeks of treatment, a result that was also observed by Landgren et al. [21]. According to Meuwissen [30], this bleeding occurs only in women during MT or early post-menopause with detectable oestrogen levels.

After 12 weeks of treatment, there was a reduction of 21% in endometrial thickness compared to baseline thickness. This was due to the tissue-selective action of tibolone which acts through the  $\Delta^4$  metabolite isomer in the human endometrial cells to link with the  $\beta$ -progestogenic receptors, thereby protecting the uterus from the oestrogenic effects of tibolone [10, 21, 23].

The duration of our study (12 weeks), the daily dosage used (2.5 mg of tibolone), the scales used to evaluate the climacteric symptoms and the participants profiles were defined according to previous clinical experiments [9, 10, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 23, 29, 30]. Using two different daily doses of tibolone (1.25 and 2.5 mg), a multi-centre randomised, double-blind placebo-controlled study showed similar effectiveness in the treatment of moderate and severe vasomotor symptoms and in genital atrophy, suggesting the effectiveness of tibolone in smaller doses [21]. Therefore, it is possible that a daily tibolone dose of 1.25 mg during MT might be effective at producing similar results without the discomfort from the initial adverse effects.

## **5. CONCLUSIONS**

The results of our study suggest that tibolone is effective in reducing vasomotor, sexual, psychological, and somatic symptoms in women during the

perimenopause. Tibolone also improved glycaemic and lipid profiles and showed good tolerance and clinical and endometrial safety. Nevertheless, additional experiments are needed to better define how effective tibolone and its metabolites would be at other doses and treatment duration.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Acknowledgments** This work was supported by grant 481011/2007-2 from the CNPq and the assignment of the medication (ReduClin® 2,5 mg) from the Farmoquímica, Brazil.

## REFERENCES

- [1] Nejat EJ, Chervenak, JL. The continuum of ovarian aging and clinicopathologies associated with the menopausal transition. *Maturitas* 2010; 66(2): 187-90.
- [2] Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, Langan E, Kapoor S, et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause* 2005; 12(2): 128-35.
- [3] Santoro N, Chervenak JL. The menopause transition: an update. *Endocrinol Metab\_Clin North Am.* 2004; 33(4): 627-36
- [4] Soules MR, Sherman S, Parrot E, Rebar R, Santoro N, Utian W et al. Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Journal of women's health & gender based medicine* 2001; 10(9):843-48.

- [5] MacLennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J Evid Based Healthc* 2009; 7: 112–123
- [6] The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17(2):242-55.
- [7] Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51(1):21-8.
- [8] Huang KE, Baber R. Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. *Climacteric*. 2010; 13(4):317-27.
- [9] Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(1):16-23.
- [10] Nicoletta B, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomized controlled clinical trials. *Gynecological Endocrinology* 2010; 26(11):804-14.
- [11] El-Hajj Fuleihan G. Tibolone and the Promise of Ideal Hormone-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(7):753-5
- [12] Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas* 1998; 30(3):295-305.
- [13] Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004;48 (Suppl 1):30-40.



- [14] Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, Senturk ML. The effect of tibolone versus 17beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study. *Maturitas* 2007; 56(1):61-8.
- [15] Azevedo GD, Prado MFM, Ferriani RA, Reis RM, Berezowski AT, Maranhão TMO, et al. Raloxifene therapy does not affect uterine blood flow in postmenopausal: a transvaginal Doppler study. *Maturitas* 2004; 47:195-200.
- [16] Azevedo GD, Silveira IL, Petronillo PA, Souza MO, Costa e Silva TDN et al. Prevalência de Sintomas do Climatério em mulheres dos meios rural e urbano do Rio Grande do Norte, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29(8) :420-7.
- [17] Freitas AKMSO, Freitas RAOFJ, Prado MFM, De Azevedo GD, Foss MC, Ferriani RA et al. Terapêutica com Tibolona em mulheres diabéticas na pós-menopausa: parâmetros clínicos e laboratoriais de segurança. *Arq. Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(3):433-40.
- [18] Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol* 2005; 15 :1027–36.
- [19] Greene, JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998; 29 :25-31.
- [20] Alder, E. The Blatt Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998; 29: 19-24.
- [21] Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002; 109(10) :1109-14.

- [22] Escande A, Servant N, Rabenoelina F, Auzou G, Kloosterboer HJ, Cavailles V, et al. Regulation of activities of steroid hormone receptors by tibolone and its primary metabolites. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2009; 116:8-14
- [23] Huber J, Palacios S, Berglund L, Hanggi W, Sathanandan SM, Christau S et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109 :886-93.
- [24] Lam PM, Shek DTL, Lee DTL, Haines CJ, Cheung GWY. A randomized, placebo-controlled, crossover study of tibolone (Livial) on menopause symptoms, psychological well-being, and dyadic relationship of postmenopausal Chinese women and their spouses. *Menopause* 2004;11(4):416-22.
- [25] Kloosterboer HJ, Kicovic PM. Long-term effects of Org OD 14 on lipid metabolism in post-menopausal women. *Maturitas*. 1990;12(1):37-42.
- [26] Bots ML, Evans GW, Riley W, McBride KH, Paskett ED, Helmond FA et al. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxy-progesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone(OPAL) study. *European Heart Journal* 2006; 27:746-55.
- [27] Stuckey BG, Barrett PH, Wagner JM, Hampton RA, Chan DC, Brown SJ, et al. The effect of fenofibrate on HDL cholesterol and HDL particle concentration in postmenopausal women on tibolone therapy. *Clin Endocrinol* 2010;73(4):497-501.

[28] Crona N, Silverstolpe G, Samsioe G. A double-blind cross-over study on the effects of ORG OD 14 compared to oestradiol valerate and placebo on lipid and carbohydrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol* 1983; 102:451-5.

[29] Wiegratz I, Starflinger F, Tetzloff W, Fischer BL, Helmond FA, Dericks-Tan JSE et al. Effects of tibolone compared with sequential hormone replacement therapy on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41:133-41.

[30] 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.

## TABLES

Table 1

## Basal characteristics of the participants

Variables	Tibolone (n=30)	Placebo (n=35)	p
Age (years)	48.0 ± 3.6	49.0 ± 3.6	0.24
Age at menarche (years)	12.3 ± 1.4	12.5 ± 1.6	0.28
Educational level (years)	7.8 ± 4.3	7.5 ± 3.8	0.78
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 ± 0,6	26.0 ± 0.6	0.84
Waist circumference (cm)	91.8 ± 1.4	91.7 ± 1.4	0.93
Waist-to-hip ratio	0.79 ± 0.1	0.81 ± 0.1	0.79
Endometrial thickness (mm)	8.1 ± 2.6	7.9 ± 3.4	0.44
Systolic blood pressure (mmHg)	122.7 ± 2.5	124.7 ± 2.4	0.55
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.7 ± 1.3	77.2 ± 1.2	0.79
FSH basal (mIU/ml)	75.0 ± 23.2	70.7 ± 26.1	0.48
KMI basal(score total)	35.5 ± 6.7	36.0 ± 10.1	0.82
Greene score total	36 ± 3.3	36.7 ± 3.7	0.76
Total cholesterol (mg/dl)	220.0 ± 38.8	223.2 ± 38.9	0.80
HDLc (mg/dL)	42.2 ± 9.3	46.8 ± 10.9	0.83
LDLc (mg/dL)	144.0 ± 36.9	142.5 ± 35.9	0.87
Triglycerides (mg/dL)	152.2 ± 53.0	177.6 ± 90.7	0.20
Rel Triglycerides/HDLc	3.6 ± 0.9	3.8 ± 1.1	0.77
Glucose (mg/dL)	90.5 ± 6.7	90.9 ± 9.7	0.81
Total protein (mg/dL)	7.3 ± 0.56	7.4 ± 0.38	0.89

Data are presented as mean and S.D

**Table 2**

**Mean scores of the Greene Climacteric Scale and Blatt-Kupperman Index (KMI) before (Baseline) and after treatment for 12 weeks with Tibolone or placebo.**

<b>Variables</b>	<b>Baseline</b>	<b>Tibolone Group</b>	<b>Placebo Group</b>
KMI	35.5 ± 8.4	11.3 ± 6.5*	28.6 ± 11.5
Greene total score	31.9 ± 4.6	19.8 ± 3.5*	38.0 ± 4.6
Greene Psychological cluster	17.1 ± 7.3	11.0 ± 6.5*	17.9 ± 6.8
Greene Anxiety subcluster	10.0 ± 4.3	6.4 ± 4.0*	10.7 ± 3.4
Greene Depression subcluster	7.1 ± 3.0	4.6 ± 3.1*	7.4 ± 4.1
Greene Somatic cluster	12.1 ± 4.3	7.4 ± 3.2*	12.8 ± 4.7
Greene Vasomotor cluster	5.0 ± 1.3	0.4 ± 1.0*	4.9 ± 1.6
Greene Sexual interest	2.2 ± 1.0	1.4 ± 0.8*	2.3 ± 0.7

Average values ± S.D. \* p < 0.001 vs. baseline and placebo group.

**Table 3**

**Effects of tibolone on lipidic and biochemical parameters and endometrial thickness and weight measurements between baseline and 12-weeks values in both groups.**

<b>Variables</b>	<b>Baseline</b>	<b>Tibolone Group</b>	<b>Placebo Group</b>
Total cholesterol (mg/dl)	221.9 ± 39.3	193.3 ± 37.9*	223.9 ± 30.7
HDL (mg/dL)	46.4 ± 10.1	39.6 ± 7.2	42.5 ± 6.3
LDL (mg/dL)	143.2 ± 36.4	129.0 ± 43.6*	150.2 ± 26.2
Triglycerides (mg/dL)	164.9 ± 71.9	105.2 ± 26.8*	155.5 ± 55.0
Relation of Triglycerides/HDLc	3.6 ± 1.1	2.7 ± 0.8*	3.7 ± 0.9
AST (U/L)	25.9 ± 7.6	28.4 ± 6.3	25.4 ± 5.4
ALT (U/L)	37.9 ± 16.5	34.7 ± 16.6	38.3 ± 10.7
GGT (U/L)	39.2 ± 28.9	30.5 ± 16.5	36.0 ± 24.9
Glucose (mg/dL)	90.7 ± 8.2	85.6 ± 8.0*	91.4 ± 7.7
Total protein (mg/dL)	7.3 ± 0.5	7.1 ± 0.4	7.3 ± 0.5
Albumin (mg/dL)	4.2 ± 0.4	4.4 ± 0.5	4.3 ± 0.6
Globulin (mg/dL)	3.2 ± 0.5	2.7 ± 0.5	3.0 ± 0.6
Endometrial thickness (mm)	8.1 ± 2.6	6.4 ± 1.9*	7.9 ± 2.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 3.5	26.3 ± 3.8	25.9 ± 3.7
Waist circumference (cm)	91.1 ± 8.1	90.6 ± 7.8	91.0 ± 9.0
Waist-to-hip ratio	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1

Average values ± S.D. \* p < 0.001 vs. Baseline and placebo group. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase and GGT: γ-glutamyl transpeptidase.

## 3.2 Artigo publicado na Gynecological Endocrinology em 14/12/11.

Gynecological Endocrinology, 2011; 1–5, Early Online  
 Copyright © 2011 Informa UK, Ltd.  
 ISSN 0951-3590 print/ISSN 1473-0766 online  
 DOI: 10.3109/09513590.2011.634937

informa  
 healthcare

### ORIGINAL ARTICLE

## Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomized, double-blind placebo-controlled trial

Morais-Socorro Maria<sup>1</sup>, Cavalcanti Maciel Alvaro<sup>2</sup>, Martins Rand<sup>3</sup>, Neto Francisco Paulo<sup>4</sup>, Rezende Adriana<sup>5</sup>, Azevedo George<sup>6</sup> & Almeida Maria<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Maternity Januário Cicco, Federal University of Rio Grande do Norte, School, Natal, Brazil, <sup>2</sup>Physiotherapy, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil, <sup>3</sup>Program in Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil, <sup>4</sup>Biochemistry, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil, <sup>5</sup>Clinical and Toxicological Analyses, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil, and <sup>6</sup>Morphology, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal

**Objective:** To evaluate the efficacy, safety and tolerability of Tibolone use during the menopausal transition (MT). **Methods:** Sixty-five healthy women aged 40–55 years ( $48.5 \pm 3.5$  years) were recruited for a randomized, double-blind controlled trial. Thirty participants were recruited to receive oral Tibolone 2.5 mg/day – Tibolone Group (TG), and 35 participants were assigned to the Placebo Group (PG), which received one capsule of lactose/day. Both groups were treated for 12 consecutive weeks. The Blatt-Kupperman Menopausal Index (KMI) and the Greene Climacteric Scale (GCS) were used. The glycaemic and lipid profiles, biochemical measures of hepatic function and endometrial thickness were measured for safety. A daily registry of complaints related to the treatment was maintained, and anthropometric measures were obtained to assess tolerability. **Results:** A total of 57 women completed the study. After 12 weeks of Tibolone use, the total score and percentage of the KMI and GCS were significantly decreased compared to baseline, which reflected the efficacy of the treatment of climacteric symptoms. The improvement in blood biochemistry, endometrial atrophy and maintenance of the anthropometrical measures reflected the safety of Tibolone use. The absence of serious side effects demonstrated good tolerability for Tibolone use. **Conclusions:** The results showed good efficacy, tolerability and safety of Tibolone use during the MT.

**Keywords:** Endometrium, hormone replacement therapy, menopausal transition, menopause, tibolone

### Introduction

Variability in ovarian function occurs during the menopausal transition (MT) and results in the fluctuation of oestrogen concentration levels that are associated with a drop in progesterone and a progressive increase in follicle-stimulating hormone (FSH) levels [1–4]. Approximately 80% of MT women experience climacteric symptoms (CS), such as hot flashes, sweating, mood changes, decreased libido, vaginal dryness, and sexual avoidance, which affect the quality of life (QoL) and require treatment [3,5].

Hormone therapy (HT) with oestrogen alone or in combination with progesterone remains the gold standard for the treatment of climacteric syndrome [5,6]. Additionally, the use of several alternatives to HT have been proposed during the MT, such as

Tibolone, phytoestrogens and selective oestrogen receptor modulators (SERMs), with significant differences in patient adherence and safety and efficacy profiles [6–10].

Tibolone is a tissue-specific compound that is structurally related to 19-nortestosterone derivatives. It is as effective as HT for the relief of CS and the prevention of osteoporosis in postmenopausal women [9–13]. Two important positive effects are the improvements in sexual dysfunction and mood [9,10,12,13]. The risks are the same as HT but without endometrial stimulation and breast proliferation [9–11,13].

Tibolone has been used in Europe since 1988 by approximately 1.5 million women/year, but its use has been limited to postmenopausal women [9–11,13]. Because the associated risks of Tibolone use are similar to conventional HT, it is very important to address the efficacy and safety of Tibolone use in MT women using randomized clinical trials. Therefore, the aim of our study was to evaluate the efficacy of oral Tibolone (2.5 mg/day) on CS during the MT and assess its tolerability and safety profile using clinical and metabolic parameters.

### Methods

#### Subjects and study design

A randomized, double-blind placebo-controlled study was performed in 65 Brazilian women in MT aged 40 to 55 years old ( $48.5 \pm 3.5$  years) to evaluate the efficacy, safety profile and tolerability of Tibolone use. To calculate the sample size, we estimated that 10% of the initial population (652 women enrolled in a specialized outpatient clinic for climacteric symptoms) would be sufficient to detect a 15% minimum difference between the groups with a power of 80% and a level of significance of  $\alpha = 0.05$ . The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Rio Grande do Norte (protocol number 294/08) and is registered under the Australian New Zealand Clinical Trials number 12611000200987. All the participants signed an informed consent form. The inclusion criteria included the following factors: (a) age between 40 and 55 years; (b) menstrual irregularity during the previous 6 months but fewer than 12 months of amenorrhea; (c) the presence of a uterus without anomalies in an initial vaginal ultrasonography evaluation and an endometrial thickness measurement  $\leq 10$  mm; (d) plasma FSH level  $\geq 30$  mIU/ml; (e)

Correspondence: Morais-Socorro Maria, Federal University of Rio Grande do Norte, School Maternity Januário Cicco, Av. Nã Peçanha, Natal, 59012-300 Brazil. E-mail: moraisos@hotmail.com



blood biochemistry within normal limits (total cholesterol (Ct) < 250 mg/dl, triglycerides  $\leq$  200 mg/dl and glycaemia  $\leq$  100 mg/dl); (f) a Blatt-Kupperman Menopausal Index (KMI) score  $\geq$  14 points; and (g) mammography study that resulted in a BI-RADS (Breast Image Reporting and Data System method [14]) classification of 1 or 2. The following factors were the exclusion criteria: (a) current smoker; (b) use of any hormonal, psychotropic or other medications that could interfere with the lipid-glycaemic profile within 90 days of trial; (c) history of clinical hepatic or kidney disease or diabetes mellitus; (d) cerebrovascular, thyroid, cardiovascular or thromboembolic disorders; (e) any neoplastic disease; (f) hypertensive disorder (systolic BP  $\geq$  160 mmHg and/or diastolic BP  $\geq$  105 mmHg); (g) obesity [body mass index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>]; and (h) mammographic study that resulted in a BI-RADS [15] classification of a 3 or 4 [14,16-22]. The initial screening included a socio-demographic inventory; anamnesis for clinical and gynaecological concerns; and a detailed physical examination, including the measurement of blood pressure, waist and hip circumferences, weight, height and BMI. Pilot tests were conducted with 12 women to evaluate the applicability of the instruments that assessed the efficacy, tolerability and safety of Tibolone. We evaluated the climacteric symptomatology using the Greene Climacteric Scale (GCS [23]) and the KMI [24]; these instruments have been used previously in the Brazilian population [17-19]. GCS and KMI scores were determined at the onset of treatment and after 12 weeks. Blood samples were collected during the initial screening after a 12-h overnight fast to measure hormonal and biochemical parameters, including FSH, serum Ct and its fractions, triglycerides, glycaemia, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), albumin and globulin levels. Biochemical parameters were assessed at the onset of the study and after 12 weeks of treatment using an auto-analyzer Dimension AR<sup>®</sup> system (Dade Behring, Newark, NJ, USA) and the reagents and protocols from the manufacturer. Serum concentrations of oestradiol were determined during the follicular phase at baseline and after 12 weeks by radioimmunoassay using commercial kits from Diagnostic Products Corporation Kits, (Los Angeles, CA, USA). The Safety Committee was established consisting one gynaecologist and two pharmacists, who watched for adverse effects and could halt the trial if risks appeared. All women who met the inclusion criteria were randomly allocated into two groups (2  $\times$  2): the Tibolone Group (TG) received 2.5 mg/day of Tibolone (ReduClin<sup>®</sup>, Farnocimica, Brazil) orally in capsule form, and the Placebo Group (PG) received a daily administration of identical capsules that contained lactose. The ReduClin<sup>®</sup> tablets were encapsulated in Pharmacotechniques Laboratory of the Federal University of Rio Grande do Norte for a member of the Safety Committee and were similar to the of placebo capsules. Other same member of the Safety Committee was responsible for the randomization and also assessed subject's compliance to the study protocol. Both groups received daily capsules for 12 weeks. Participants who failed to appear for at least one subsequent session or failed to follow the dosing regimen for more than 3 consecutive days within a 30-day period were considered non-compliant.

#### Endometrial safety and tolerability

Endometrial safety was evaluated by endometrial thickness using a model SSD-3500 ultrasound device (Aloka Co., Tokyo, Japan) that was attached to an endovaginal transducer at 5-9 MHz. Endometrial thickness (in mm) was determined as the distance

between one endometrium-myometrium interface and the opposite interface. The ultrasonography exams were performed by one investigator with a competence certificate and extensive experience with the method. Measurements were performed at baseline and after 12 weeks of treatment.

Tolerability to tibolone was evaluated using biochemical and anthropometric measures (BMI, waist-hip ratio and Waist circumference), and the occurrence of various side effects was investigated during home visits. Each participant received a diary notebook to record the dose ingested and the occurrence of side effects. The main predicted reactions were vaginal bleeding/spotting, pelvic pain, breast pain or tenderness [10,20], allergy, weight gain, headache, epigastralgia and androgenic effects [9,12]. A bleeding episode was defined based on the number of days of uninterrupted bleeding and the number of pads or tampons/day that were required [20]. Any clinical or laboratory changes resulted in the cessation of treatment by the Safety Committee.

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS, version 15.0 for Windows. For the analysis within each group, we compared the results at the beginning and end of the study using Student's *t*-test for paired samples. For the analysis between treatment groups, Student's *t*-test for independent samples was used. To compare proportions between categorical variables, we used Pearson's  $\chi^2$  test ( $\chi^2$ ). An intention-to-treat analysis (ITT) was performed using all of the data from the allocated participants in each group. Throughout the analysis, a *p* value of 0.05 and a confidence interval of 95% were considered significant.

## Results

### Baseline characteristics

Overall, 57 of the 65 selected women (87.7%) completed the study. In the TG, 3/30 women (10%) discontinued the trial due to vaginal bleeding, a lack of study adherence or a change in address. In the PG, 5/35 women (14.2%) discontinued the trial due to a weight increase, a lack of study adherence and/or aggravation of the CS. There were no significant differences in the baseline demographic and clinical characteristics between the two groups (Table 1).

### Efficacy, safety and tolerability

Table II shows the average of the total KMI and GCS scores according to groups. A considerable decrease in climacteric symptomatology was observed in the TG compared to the control group as measured with both scores. Vasomotor symptomatology decreased in the TG to 92% of the basal score.

Table III shows the analysis of the effects of Tibolone on lipid and biochemical parameters, endometrial thickness and weight measurements between baseline and 12-weeks values in both groups. After 12 weeks of treatment, the TG showed a significant reduction in the levels of Ct 12.8% low density lipoprotein cholesterol (LDLc) 10%, high density lipoprotein cholesterol (HDLc) 14%, triglycerides 36%, glycaemia 6% and the triglycerides/HDLc ratio 25.7%, compared to their baseline averages. The plasma levels of estradiol as well as other variables of interest did not differ significantly between the basal measurements and after 12 weeks of treatment in either group. The endometrial thickness was reduced to 1.6 mm (21%) in the TG compared to the basal average (*p* < 0.001), which is consistent with endometrial atrophy after 12 weeks. The other parameters were not significantly different. The analysis of adverse



Table I. Basal characteristics of the participants.

Variables	Tibolone (n = 30)	Placebo (n = 35)	p
Age (years)	48.0 ± 3.6	49.0 ± 3.6	0.24
Age at menarche (years)	12.3 ± 1.4	12.5 ± 1.6	0.28
Educational level (years)	7.8 ± 4.3	7.5 ± 3.8	0.78
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 ± 0.6	26.0 ± 0.6	0.84
Waist circumference (cm)	91.8 ± 1.4	91.7 ± 1.4	0.93
Waist-to-hip ratio	0.79 ± 0.1	0.81 ± 0.1	0.79
Endometrial thickness (mm)	8.1 ± 2.6	7.9 ± 3.4	0.44
Systolic blood pressure (mmHg)	122.7 ± 2.5	124.7 ± 2.4	0.55
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.7 ± 1.3	77.2 ± 1.2	0.79
FSH basal (mIU/ml)	75.0 ± 23.2	70.7 ± 26.1	0.48
Oestradiol (pg/ml)	62.3 ± 13.4	61.9 ± 12.8	0.77
KMI basal (score total)	35.5 ± 6.7	36.0 ± 10.1	0.82
Greene score total	36 ± 3.3	36.7 ± 3.7	0.76
Total cholesterol (mg/dl)	220.0 ± 38.8	223.2 ± 38.9	0.80
HDLc (mg/dl)	42.2 ± 9.3	46.8 ± 10.9	0.83
LDLc (mg/dl)	144.0 ± 36.9	142.5 ± 35.9	0.87
Triglycerides (mg/dl)	152.2 ± 53.0	177.6 ± 90.7	0.20
Triglycerides/HDLc ratio	3.6 ± 0.9	3.8 ± 1.1	0.77
Glucose (mg/dl)	90.5 ± 6.7	90.9 ± 9.7	0.81
Total protein (mg/dl)	7.3 ± 0.56	7.4 ± 0.38	0.89

Data are presented as the means and S.D.

Table II. Mean scores of the Greene Climacteric Scale and Blatt-Kupperman Index (KMI) before (Baseline) and after treatment for 12 weeks with Tibolone or placebo.

Variables	Baseline	Tibolone group	Placebo group
KMI	35.5 ± 8.4	11.3 ± 6.5*	28.6 ± 11.5
Greene total score	31.9 ± 4.6	19.8 ± 3.5*	38.0 ± 4.6
Greene psychological cluster	17.1 ± 7.3	11.0 ± 6.5*	17.9 ± 6.8
Greene anxiety subcluster	10.0 ± 4.3	6.4 ± 4.0*	10.7 ± 3.4
Greene depression subcluster	7.1 ± 3.0	4.6 ± 3.1*	7.4 ± 4.1
Greene somatic cluster	12.1 ± 4.3	7.4 ± 3.2*	12.8 ± 4.7
Greene vasomotor cluster	5.0 ± 1.3	0.4 ± 1.0*	4.9 ± 1.6
Greene sexual interest	2.2 ± 1.0	1.4 ± 0.8*	2.3 ± 0.7

Average values ± S.D. \*p < 0.001 vs. baseline and placebo groups.

symptoms as interpreted by the participants showed that the treatment was well tolerated in the TG. However, vaginal bleeding/spotting and breast pain/tenderness were registered within the first four weeks of treatment in 12.3 and 30.7% of participants, respectively.

## Discussion

The results of the present study support that Tibolone is an effective alternative for the treatment of CS during the MT because relevant reductions in both the KMI (68.2%) and GCS (36.5%) scores were observed after a 12-week period of Tibolone use. Because the MT is associated with deterioration in sexual life, mood changes and a significant impairment in the QoL of these women, Tibolone emerges as an available therapeutic option for MT women [9,10,16].

Tibolone exerts a global oestrogenic action through 3 $\alpha$  and 3 $\beta$ -OH-tibolone, which are connectors and activators of oestrogen receptors [9,25,26]. The ability of these metabolites to modulate peripheral  $\alpha$ -oestrogenic receptors is the

Table III. Effects of tibolone on lipid and biochemical parameters, endometrial thickness and weight measurements between baseline and 12-week values in both groups.

Variables	Baseline	Tibolone group	Placebo group
Total cholesterol (mg/dl)	221.9 ± 39.3	193.3 ± 37.9*	223.9 ± 30.7
HDL (mg/dl)	46.4 ± 10.1	39.6 ± 7.2	42.5 ± 6.3
LDL (mg/dl)	143.2 ± 36.4	129.0 ± 43.6*	150.2 ± 26.2
Triglycerides (mg/dl) ratio	164.9 ± 71.9	105.2 ± 26.8*	155.5 ± 55.0
Triglycerides/HDLc	3.6 ± 1.1	2.7 ± 0.8*	3.7 ± 0.9
AST (U/L)	25.9 ± 7.6	28.4 ± 6.3	25.4 ± 5.4
ALT (U/L)	37.9 ± 16.5	34.7 ± 16.6	38.3 ± 10.7
GGT (U/L)	39.2 ± 28.9	30.5 ± 16.5	36.0 ± 24.9
Glucose (mg/dl)	90.7 ± 8.2	85.6 ± 8.0*	91.4 ± 7.7
Total protein (mg/dl)	7.3 ± 0.5	7.1 ± 0.4	7.3 ± 0.5
Albumin (mg/dl)	4.2 ± 0.4	4.4 ± 0.5	4.3 ± 0.6
Globulin (mg/dl)	3.2 ± 0.5	2.7 ± 0.5	3.0 ± 0.6
Endometrial thickness (mm)	8.1 ± 2.6	6.4 ± 1.9*	7.9 ± 2.4
Oestradiol (pg/ml)	62.1 ± 13.1	63.9 ± 12.2	65.8 ± 11.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 3.5	26.3 ± 3.8	25.9 ± 3.7
Waist circumference (cm)	91.1 ± 8.1	90.6 ± 7.8	91.0 ± 9.0
Waist-to-hip ratio	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1

Average values ± S.D. \*p < 0.001 vs. baseline and placebo groups. AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase.

basis for the decrease in climacteric symptomatology that has been reported in placebo-controlled clinical experiments [16,25,26].

The efficacy of Tibolone therapy for the relief of vasomotor symptoms is similar to oestrogen use [9,10]. Somunkiran et al. [16] have corroborated this result in a randomized clinical experiment in women in MT who were 47.8 ± 3.2 years old.

Our results in somatic, sexual and psychological symptoms, as evaluated with the GCS, were similar to the results by Somunkiran et al. [16]. The action of Tibolone on somatic and psychological symptoms is due to its positive neuroendocrine effects on the modulation of opioid and serotonergic receptors, the increase in plasma and pituitary  $\beta$ -endorphin levels, and the stimulated production of allopregnanolone, a steroid with sedative and anxiolytic properties [9,10,16,26].

In previous studies on Tibolone use, headache was reduced in the TG (85.2% p = 0.05). This result is consistent with a study by Lam et al. [27], in which tibolone was compared with placebo. Moreover, Somunkiran et al. [16] compared Tibolone and 17 $\beta$ -oestradiol and found that headache only occurred in the Tibolone group.

Our study also showed that the positive effects of tibolone on psychological symptoms were similar to the effects observed by Somunkiran et al. [16]. However, the results of Lam et al. [27] were inconclusive because Tibolone-treated and placebo-treated participants showed the same improvement in psychological well-being as evaluated by GCS scores.

The favourable action of tibolone on sexual interest in the present study is due to its oestrogenic and androgenic actions [10,27]. The oestrogenic action, which occurs via the 3 $\alpha$  and 3 $\beta$ -OH-tibolone metabolites, relieved vaginal dryness and dyspareunia, which increases comfort during sexual activity. The androgenic action, which is exerted by the parent Tibolone molecule and its derived isomeric  $\Delta^4$ , reduces plasma levels of sex hormone-binding globulin (SHBG) and increases the concentration of free testosterone, DHEA-S and oestradiol, which increases sexual desire [10,26,27].

Lipid metabolism during the MT fluctuates due to biological ageing and the hormonal changes that occur during this period [11,28]. As a consequence, increases in C<sub>t</sub>, triglycerides and LDLc occur, but HDLc levels remain unchanged [9,10,28]. The action of Tibolone on the lipid profile is complex but shows favourable, protective effects against atherosclerosis in both animal models and clinical, placebo-controlled experiments [9,10,12,28].

In Tibolone-treated patients, triglycerides showed the greatest reduction relative to their basal values (36.2%), followed by C<sub>t</sub> (12.8%), LDLc (10%) and HDLc (14.6%). These results are similar to the clinical experiments reviewed by Nicoletta et al. [10]. The reduction in HDLc is due to the stimulation of hepatic lipases by the  $\Delta 4$  isomer [11-13].

The OPAL study (Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone [26]) found that the use of Tibolone during menopause did not increase the risk of atherosclerosis compared to equine oestrogen and medroxyprogesterone. This result is partially explained by experimental studies in animal models that found that Tibolone preserved the ability of HDLc to remove free cholesterol particles from peripheral tissues [29]. Kloosterboer et al. [30] demonstrated that Tibolone reduced HDLc levels in the first 12 months of therapy. However, the values returned to pre-treatment levels after 36 months. Stuckey et al. [29] demonstrated that the use of fenofibrate with Tibolone did not correct the alterations in HDLc levels and suggested that Tibolone might exert unknown effects on the vascular system.

In our study, the participants in the TG showed a reduction of approximately 6% in their fasting glycaemia after 12 weeks of treatment. These results are consistent with Crona et al. [31], who observed a reduction in the tolerance to glucose in young oophorectomised women who used Tibolone. Freitas et al. [19] administered Tibolone at 2.5 mg/day for 6 months to 24 postmenopausal women with non-insulin-dependent diabetes mellitus and found no change in fasting glycaemia during treatment. In addition, Wiegatz et al. [32] conducted a multi-centre study of postmenopausal women and compared the effects of Tibolone with the effects of conjugated oestrogens on carbohydrate metabolism; the authors found no significant clinical differences between pre- and post-treatment in either group.

In our study, we observed a 25.7% reduction in the triglyceride/HDLc ratio in the TG. This ratio is a powerful predictor of insulin resistance and the risk of coronary artery disease [29]. Therefore, we infer that the use of Tibolone during the MT may provide effective and longer cardioprotection, as reported by other studies [9,10,16,28,29,31].

The biotransformation of Tibolone occurs in the liver and intestines, and its steroid metabolites undergo complete hepatic aromatization by p450 complex enzymes [13]. Despite the possibility of hepatotoxicity, the use of Tibolone for 12 weeks did not cause either an increase in transaminases or altered liver function, which is consistent with previous studies [10,16,25,30,31,33].

The beginning of HT treatment is associated with irregular uterine bleeding and, which are attributed to excessive oestrogen activity [6,34]. In our study, the TG subjects experienced vaginal bleeding/spotting and breast symptoms that was restricted to the first 4 weeks of treatment, which is similar to Landgren et al. [25]. According to Meuwissen [34], this bleeding only occurs in women during MT or early post-menopause with detectable oestrogen levels.

After 12 weeks of treatment, there was a 21% reduction in endometrial thickness compared to baseline thickness. This reduction was due to the tissue-selective action of Tibolone,

which acts through the  $\Delta 4$  metabolite isomer in the human endometrial cells to link the  $\beta$ -progesterone receptors and protect the uterus from the oestrogenic effects of Tibolone [10,25,33].

The duration of our study (12 weeks), the daily dose used (2.5 mg of tibolone), the scales that were used to evaluate the climacteric symptoms and the participant profiles were all defined according to previous clinical experiments [9,10,27,33,34]. The use of two different daily doses of tibolone (1.25 and 2.5 mg) in a multi-centre randomized, double-blind placebo-controlled study showed similar effectiveness in the treatment of moderate and severe vasomotor symptoms and in genital atrophy, which suggests that the efficacy of tibolone in smaller doses [25]. Therefore, it is possible that a daily tibolone dose of 1.25 mg during MT could produce similar results without the discomfort of the initial adverse effects.

## Conclusions

The results of our study suggest that Tibolone is effective for the reduction of vasomotor, sexual, psychological, and somatic symptoms in women during MT. Tibolone also improved glycaemic and lipid profiles and showed good tolerance and clinical and endometrial safety. Nevertheless, additional experiments are needed to better define how effective Tibolone and its metabolites would be at other doses and treatment durations.

**Declaration of interest:** This work was supported by grant 481011/2007-2 from the CNPq and the assignment of the medication (ReduClin® 2.5 mg) from the Farmoquímica, Brazil, and had logistical support from the Municipal Health System of the City of Parnamirim (Brazil) and Federal University of Rio Grande do Norte and Potiguar University.

## References

1. Nejat EJ, Chervenak JL. The continuum of ovarian aging and clinicopathologies associated with the menopausal transition. *Maturitas* 2010;66:187-190.
2. Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, Langan E, Kapoor S, Nelson DB. Defining menopause status: Creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause* 2005;12:128-135.
3. Santoro N, Chervenak JL. The menopause transition. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:627-636.
4. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:843-848.
5. MacLennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J Evid Based Healthc* 2009;7:112-123.
6. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-255.
7. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005;51:21-28.
8. Huang KE, Baber R; Asia Pacific Tibolone Consensus Group. Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. *Climacteric* 2010;13:317-327.
9. Modélska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:16-23.
10. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: A review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804-814.
11. El-Hajj Fuleihan G. Tibolone and the promise of ideal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2008;359:753-755.
12. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: A review. *Maturitas* 1998;30:295-305.



- 13. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: The mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004;48(Suppl 1):30–40.
- 14. Swanson SG, Drossman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006;13:917–925.
- 15. Obenaus S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol* 2005;15:1027–1036.
- 16. Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, Senturk ML. The effect of tibolone versus 17 $\beta$ -estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: A randomized, cross-over study. *Maturitas* 2007;56:61–68.
- 17. Azevedo GD, Prado MFM, Ferriani RA, Reis RM, Berezowski AT, Maranhão TMO, et al. Raloxifene therapy does not affect uterine blood flow in postmenopausal: A transvaginal Doppler study. *Maturitas* 2004;47:195–200.
- 18. Azevedo GD, Silveira IL, Petronillo PA, Souza MO, Costa e Silva TDN et al. Prevalência de Sintomas do Climatério em mulheres dos meios rural e urbano do Rio Grande do Norte, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007;29:420–427.
- 19. Freitas AK, Freitas RA Jr, Prado ME, Azevedo GD, Foss MC, Silva-de-Sá ME, Ferriani RA. [Tibolone treatment of diabetic postmenopausal women: Clinical and laboratory safety parameters]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:433–440.
- 20. Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, Birkhauser MH, et al; LISA study investigators group. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric* 2009;12:114–121.
- 21. Dören M, Rübig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: Tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. *Menopause* 1999;6:299–306.
- 22. Christodoulakos GE, Botsis DS, Lambrinoudaki IV, Papagianni VD, Panoulis CP, Creata MG, Alexandrou AP, et al. A 5-year study on the effect of hormone therapy, tibolone and raloxifene on vaginal bleeding and endometrial thickness. *Maturitas* 2006;53:413–423.
- 23. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998;29:23–31.
- 24. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: A critique. *Maturitas* 1998;29:19–24.
- 25. Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002;109:1109–1114.
- 26. Escande A, Servant N, Rabenoelina F, Auzou G, Kloosterboer H, Cavallès V, Balaguer P, Maudelonde T. Regulation of activities of steroid hormone receptors by tibolone and its primary metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;116:8–14.
- 27. Lam PM, Cheung GW, Shek DT, Lee DT, Haines CJ, Chung TK. A randomized, placebo-controlled, crossover study of tibolone (Livial) on menopause symptoms, psychological well-being, and dyadic relationship of postmenopausal Chinese women and their spouses. *Menopause* 2004;11:416–422.
- 28. Botts ML, Evans GW, Riley W, McBride KH, Paskett ED, Helmond FA, Grobbee DE; OPAL Investigators. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: The Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone (OPAL) study. *Eur Heart J* 2006;27:746–755.
- 29. Stuckey BG, Barrett PH, Wagner JM, Hampton RA, Chan DC, Brown SJ, Watts GE. The effect of fenofibrate on HDL cholesterol and HDL particle concentration in postmenopausal women on tibolone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:497–501.
- 30. Kloosterboer HJ, Benedek-Jaszmán LJ, Kicovic PM. Long-term effects of Org OD 14 on lipid metabolism in post-menopausal women. *Maturitas* 1990;12:37–42.
- 31. Crona N, Silfverstolpe G, Samsioe G. A double-blind cross-over study on the effects of ORG OD14 compared to oestradiol valerate and placebo on lipid and carbohydrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol* 1983;102:451–455.
- 32. Wiegartz I, Starlinger E, Tetzlaff W, Leifels-Fischer B, Helmond FA, Dericks-Jan JS, Kuhl H. Effect of tibolone compared with sequential hormone replacement therapy on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;41:133–141.
- 33. Huber J, Palacios S, Berghold L, Hänggi W, Sarhanandan SM, Christau S, Helmond F. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG* 2002;109:886–893.
- 34. 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;21:121–125.

## 4. COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E SUGESTÕES

### 4.1 Projeto Inicial

Este estudo é parte de um projeto interdisciplinar, intitulado **Suplementação com Ácido Lipóico e Terapia Hormonal com Tibolona: Impacto sobre a condição de estresse oxidativo, sintomas climatéricos e qualidade de vida em mulheres na perimenopausa**. O projeto inicial foi elaborado conjuntamente com o grupo de pesquisadores do Laboratório de Pesquisa Interdisciplinar – LABMULT, vinculado aos Programas de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e de Ciências Farmacêuticas, que trabalhava na pesquisa experimental desde 2005, tendo como linhas de estudo o estresse oxidativo, envelhecimento e suplementação antioxidante. Em 2007, iniciamos algumas discussões referentes à menopausa e ao envelhecimento feminino e contribuímos para a elaboração do referido projeto, que foi submetido ao Edital do Projeto Universal do Conselho Nacional de Pesquisa-CnPq, Protocolo 481011/2007-12, por meio do qual obteve financiamento de R\$ 40.000,00 (quarenta mil reais).

Em setembro de 2008, a nossa orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria das Graças Almeida apresentou o projeto ao Programa de Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde e sugeriu o grau pretendido de doutoramento. A Comissão avaliadora julgou a proposta relevante socialmente e importante academicamente, mas considerou que a candidata não reunia ainda os requisitos necessários ao grau pretendido, recomendando o ingresso no mestrado.

O Projeto foi readaptado para o mestrado, em razão do período de estudo destinado a esse grau de formação ser menor, e estabeleceu como objetivo avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da tibolona na Transição Menopáusicas.

#### **4.2 Por que Transição Menopausal?**

- Pela importância clínica e epidemiológica do tema já referido ao longo da revisão da literatura.
- Pela existência de poucos trabalhos voltados para a transição menopausal.
- Por interesse pessoal da investigadora que encontrou nas palavras de Paulo Freire uma maneira de entender a produção de conhecimento, pois, para o autor, o conhecimento provém da experiência e o ato educativo depende das características, interesses e possibilidades dos participantes. Assim, o fato de estar naquele momento atravessando a fase de transição menopausal foi o que contribuiu para despertar o interesse em procurar produzir uma pesquisa crítica-reflexiva-laborativa: crítica e reflexiva para pensar os conceitos atuais e passados e identificar o que havia de melhor; laborativa não só para mudar, mas para buscar criar novos conhecimentos e paradigmas, entendendo que teoria e prática não se cristalizam, mas se redimensionam, se criam e são também objetos de investigação. Como resultado dessas reflexões e desta pesquisa, se criou na Unidade Docente Assistencial, no Município de Parnamirim, um ambulatório especializado multiprofissional voltado para envelhecimento saudável de homens e mulheres, com

ênfoque não só na assistência, mas objetivando também o ensino a pesquisa.

#### **4.3 Influência do perfil multidisciplinar do PPGCSA no desenvolvimento da pesquisa e na formação da aluna**

O desenvolvimento desta pós-graduação junto ao PPGSA, que tem a multidisciplinaridade como marca acadêmica, ancorada ao grupo de pesquisadores do LABMULT, um espaço de convivências e trocas interdisciplinares, permitiu a aluna uma aprendizagem ampla, significativa e multifacetada. A convivência cotidiana com saberes e práticas diversificadas no campo da saúde compartilhada entre farmacêuticos, nutricionistas, educadores físicos, psicólogos, ginecologistas, nutrólogos, gerontólogos, químicos, alunos da graduação e iniciação científica, mestrandos, mestres, doutorandos, doutores e pós-doutores, interligados pelo eixo da transversalidade, transpôs o território da clínica, desconstruiu preconceitos, reconstruiu conceitos e delimitou novos paradigmas. Assim, esta troca de saberes permitiram a pesquisadora a aquisição de novas habilidades e competências imprescindíveis às demandas atuais do aprender, ensinar e assistir em saúde.

#### **4.4 Dificuldades Metodológicas**

A pretensão inicial era desenvolver este Projeto no Ambulatório de Climatério da Maternidade Escola Januário Cicco/UFRN, mas durante a aplicação do piloto, observou-se várias dificuldades que haveria para o acompanhamento a cada 4 semanas das futuras participantes, porque a

maioria das usuárias é proveniente de cidades vizinhas, cuja vinda a Natal dependia de um transporte público (ambulância) muitas vezes indisponível. Diante dessa dificuldade e em virtude do trabalho que já era realizado pela pesquisadora no município de Parnamirim, onde exercia a função de coordenadora de um curso de medicina, optou-se por desenvolver essa pesquisa naquele município. Isto foi importante porque motivou a criação do Ambulatório multidisciplinar de Climatério, na Unidade Docente Assistencial que até então não havia.

No município de Parnamirim, havia 1.246 mulheres cadastradas e frequentadoras ativas (assim classificadas aquelas que nos últimos 6 meses procuraram o serviço por algum motivo) dos ambulatórios especializados de climatério e menopausa existente em 6 unidades básicas de saúde. Através dos agentes comunitários de saúde, convocou-se grupos de 50 mulheres para cada reunião, nas quais eram explicados os objetivos da pesquisa e o caráter voluntário de participação. Compareceram 885 e aquelas que concordaram em participar tinham agendada a consulta de triagem. 652 concordaram e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Após submetidas aos critérios de inclusão e exclusão, 92 foram selecionadas e 65 incluídas.

O teste piloto foi realizado com o objetivo de avaliar a aplicabilidade dos questionários e dos instrumentos escolhidos, verificar se eram adequados à população estudada, conhecer o tempo necessário para o devido preenchimento, perceber o nível de facilidade/dificuldade na resposta e se eram geradas respostas consistentes, tudo com o intuito de garantir validade, fidedignidade e confiabilidade dos resultados a serem obtidos. Este piloto foi

realizado com 12 mulheres com características sócio-epidemiológicas e intelectuais semelhantes às das participantes do projeto.

Dentre as características deste trabalho, merece destaque o rigor com que foi feita a randomização e a alocação das participantes em cada grupo. A formação dos grupos foi realizada por um farmacêutico do grupo de pesquisadores do Labmult que não tinha nenhum contato com as participantes na razão “2/2”. Foram realizados sorteios prévios para cada 04 voluntárias a serem incluídas, sendo que 02 ficaram num grupo e as outras 02, no outro. A lista de alocação das participantes foi mantida em sigilo até o término do estudo. Os fármacos (tibolona e placebo) foram colocados em cápsulas idênticas e embalagens padronizadas, impossibilitando a identificação de seu conteúdo.

Devido aos critérios de exclusão serem bastante rigorosos, houve dificuldades de obtenção da amostra estimada, o que contribuiu para estender um pouco o cronograma previamente estabelecido.

#### **4.5 Produções Científicas derivadas desta pesquisa**

4.4.1 – Freire Neto, Francisco Paulo. **Influência do Ácido  $\alpha$ -Lipóico sobre o metabolismo ósseo e perfil antioxidante de mulheres na transição menopáusica** – Dissertação de Mestrado defendida junto ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – UFRN – Outubro/2010.

4.4.2 – Freire Neto FP, Bezerra AAM, Silva HPV, Souza KSC, Fernandes FEM, Souza HF, Oliveira YMC, Ururahy MAG, Bezerra JF, Bortolin RH, Moraes, MSM, Araujo DM, Azevedo GD, Brandão Neto J, Rezende AA. **Avaliação da Terapia Hormonal com tibolona em mulheres na**



**perimenopausa: Aspectos lipêmicos e da remodelagem óssea.** Trabalho apresentado no I Simpósio Nacional em ciências Farmacêuticas básicas e aplicadas, realizado em Natal em novembro de 2009 (resumo em apêndice).

4.4.3 – Freire Neto FP, Bezerra AAM, Silva HPV, Souza KSC, Fernandes FEM, Souza HF, Oliveira YMC, Ururahy MAG, Bezerra JF, Bortolin RH, Morais, MSM, Araujo DM, Azevedo GD, Brandão Neto J, Rezende AA. **Avaliação das alterações no perfil lipídico de mulheres na perimenopausa.** Trabalho apresentado no I Simpósio Nacional em Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas, realizado em Natal em novembro de 2009 (resumo em apêndice).

4.4.4 – Freire Neto FP, Morais MSM, Souza KCS, Silva HPV, Oliveira YMC, Morais LVF, Ururahy MAG, Bezerra JF, Bortolin RH, Luchessi AD, Hirata RDC, Hirata, MH, Brandão-Neto J, Almeida MG, Rezende AA. **Effects of acid lipoic treatment on blood antioxidants parameters in perimenopausal women with dyslipidaemia: influence over bone metabolism.** Trabalho apresentado na 38<sup>a</sup> Reunião Annual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, em maio de 2010.

4.4.5 – Morais MSM, Martins RR, Almeida MG, Azevedo GD, Freitas AKMSO. **Suplementação com Acido  $\alpha$ -lipóico - Impacto na sintomatologia climatérica e qualidade de vida de mulheres na transição menopáusica** – artigo em fase de avaliação estatística para publicação.

4.4.6 – Morais MSM, Neto FPF, Martins RR, Maciel ACC, Freitas AKMSO, Almeida, MG, Azevedo GD. **Quality of life in the menopausal**

**transition: Evaluation of Brazilian women using The Utian Quality of Life (UQOL)** – em fase de avaliação estatística.

#### **4.6 Pretensões futuras**

Uma pesquisa é apenas um recorte de um assunto, e como tal possui limitações e jamais será definitiva. Nesse sentido, a pesquisa é entendida como a atividade básica da ciência na sua indagação e construção da realidade, que alimenta a atividade de ensino/aprendizagem e a atualiza, num processo dialético contínuo e inacabado, passível de uma curiosidade crescente – aqui considerada como uma curiosidade epistemológica, uma capacidade de refletir criticamente o aprendido – capaz de levar a um *continuum* no processo de ensino e aprendizagem. A transição menopausal é um tema emergente, cujas publicações vêm aumentando, especialmente nos últimos 2 anos. Concluindo esta primeira fase desse desafio, sinto-me agradecida por tudo que aprendi, enriquecida com novos conceitos e motivada a continuar, na perspectiva de buscar o doutorado. Para isso, já temos alguns resultados obtidos com o uso do Ácido  $\alpha$ -lipóico na transição menopausal e sobre o impacto na sintomatologia climatérica e na adaptação antioxidante. Além disso, o interesse crescente de alguns profissionais da educação física pelos resultados obtidos na pesquisa experimental em ratas exercitadas poderá aumentar as possibilidades de novos ensaios clínicos pelo grupo. Assim, entendemos que novos desafios estão por vir e acreditamos que é no terreno fértil da interdisciplinaridade que encontramos respostas para os desafios diários e crescentes da assistência á saúde.

## 5. APÊNDICE

### 5.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Este é um convite para você participar da pesquisa **“Suplementação com Ácido Lipóico e Terapia Hormonal com Tibolona: Impacto sobre a condição de estresse oxidativo, sintomas climatéricos e qualidade de vida em mulheres na perimenopausa”** que é coordenada pela professora doutora Maria das Graças Almeida e conduzida clinicamente pela ginecologista Maria Socorro Medeiros de Moraes.

Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento de continuar participando sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade.

Esta pesquisa procura avaliar a influência de um medicamento (Tibolona), associada ou não com um suplemento (Ácido Lipóico) para ajudar você a melhorar sua qualidade de vida.

Caso decida aceitar o convite, você será submetido(a) ao(s) seguinte(s) procedimentos:

1- Coleta de 5 ml de sangue para dosagem hormonal, colheita de preventivo, caso não o tenha feito nos últimos 12 meses, realização de ultrassonografia transvaginal, avaliação da densidade mineral óssea, através da densitometria óssea, exame de mamografia, avaliação de dados antropométricos (peso, altura, pressão arterial, circunferência abdominal) além de responder a perguntas contidas em uma ficha clínica ginecológica e conhecimento sobre Perimenopausa, Terapia Hormonal, Menopausa.

2- Em seguida será realizada uma coleta de 40mL de sangue por punção venosa à vácuo para realização de vários exames para avaliação da saúde geral, além de alguns exames específicos relacionados a pesquisa. O material genético também será obtido das amostras de sangue e será armazenado no Laboratório de Biologia Molecular – LABIOMOL do Programa

de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da UFRN sob a responsabilidade da Profa. Dra. Adriana Augusto de Rezende, onde o RNA será usado para avaliar a saúde do osso e o DNA será guardado para posteriores estudos. Caso haja interesse de realizarmos futuras pesquisas entraremos em contato com você, e somente com sua autorização e aprovação dos novos projetos no Comitê de Ética em Pesquisa realizaremos os estudos.

As análises do seu RNA que podem estar relacionados a ocorrência de problemas ósseos será realizada no Laboratório de Biologia Molecular Aplicado ao Diagnóstico – LABMAD da Faculdade de Farmácia da USP em São Paulo sob responsabilidade do Prof. Tit. Mario Hiroyuki Hirata. As amostras de RNA serão enviadas ao responsável do estudo para São Paulo para realização das análises genéticas relacionados ao projeto, sendo que a mesma retornará ao local de armazenamento inicial na UFRN, ficando armazenada na USP somente durante a realização das análises. Durante o período de permanência das amostras em São Paulo a realização do processamento, análise e armazenamento das mesmas ficarão sob a responsabilidade do Prof. Tit. Mario Hiroyuki Hirata. O transporte da mesma será realizado por via aérea em condições ótimas de transporte para esse tipo de amostra biológica, devidamente identificada.

3- Em seguida você será submetida a uma suplementação (ácido lipóico 600mg) e/ou uso do medicamento (Tibolona 2,5 mg) durante 3 meses. Você poderá estar inserida em um dos grupos seguintes: pacientes que receberão substância sem nenhum efeito, pacientes que receberão comprimidos contendo medicamento, pacientes que receberão cápsulas contendo suplemento alimentar ou pacientes que receberão cápsulas contendo suplemento alimentar e o medicamento. Você só será informada sobre o que foi administrado ao final da pesquisa. Após esse período, será realizada nova coleta de sangue para a realização dos mesmos exames, repetido a Ultrassonografia Transvaginal, bem como uma nova avaliação ginecológica através da ficha Clínica de Avaliação Ginecológica.

O risco a saúde será mínimo, por causa da coleta de sangue que pode formar uma mancha roxa (hematoma) no local da picada da agulha além do

risco do aparecimento de reações adversas devido ao uso do medicamento e/ou suplementação. Esses riscos serão minimizados através de procedimentos de coleta cuidadosos, além do acompanhamento das pacientes para que as reações adversas possam ser avaliadas e, se necessário, a suspensão do uso do medicamento. Você responderá a algumas perguntas sobre doenças existentes nas pessoas de sua família, hábitos alimentares e uso de medicamentos. Além de você outras mulheres também participarão do estudo.

Ao participar dessa pesquisa você realizará uma avaliação da saúde geral e ginecológica, e também fará exames que não são feitos rotineiramente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e terá a oportunidade de participar de reuniões de educação em saúde.

Caso seja de seu interesse, entregarei todos os resultados dos exames laboratoriais necessários sem qualquer custo, que são: hemograma completo, determinações de concentrações séricas de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, transaminases hepáticas (ALT e AST), gama-glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina, fosfatase ácida tartarato-resistente, fósforo, magnésio, ferro, creatinina, uréia, proteínas totais, albumina, osteocalcina. Também disponibilizarei os resultados da análise dos demais exames da pesquisa. Você não receberá qualquer pagamento por sua participação.

Em qualquer momento, se você tiver algum problema de saúde decorrente da pesquisa, será garantido atendimento médico na instituição.

Todas as informações obtidas serão sigilosas e seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Você ficará com uma cópia deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para Dra. Maria das Graças Almeida, no endereço General Cordeiro de Faria, S/N; Petrópolis, Natal/RN ou pelo telefone 32154377. Você também poderá tirar dúvidas com os demais pesquisadores envolvidos na pesquisa: Adriana Augusto de

Resende (Professora – tel: 88746161) Maria Socorro de Medeiros Morais (médica ginecologista – tel: 99816134) ou Francisco Paulo Freire Neto (bioquímico – tel: 94012147).

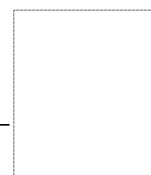
### **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Declaro que compreendi os objetivos desta pesquisa, como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e concordo em participar voluntariamente da pesquisa **“Suplementação com Ácido Lipóico e Terapia Hormonal com Tibolona: Impacto sobre a condição de estresse oxidativo, sintomas climatéricos e qualidade de vida em mulheres na perimenopausa.”**

Foram garantidos esclarecimentos sobre a pesquisa e o direito de desistir da participação dela em qualquer momento, sem que essa desistência implique em qualquer prejuízo a minha pessoa ou de minha família, além do anonimato e o sigilo dos dados referentes à minha identificação.

Participante da pesquisa: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_



### **COMPROMISSO DO INVESTIGADOR**

Eu discuti as questões acima apresentadas com os responsáveis dos participantes. É de minha opinião que o indivíduo entende os riscos, benefícios e obrigações relacionadas a este projeto.

Pesquisador Responsável

## 5.2 Ficha Clínica de Triagem

### PARTE I - IDENTIFICAÇÃO (a ser preenchida apenas na primeira consulta)

Nome(iniciais): \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Ponto de Referência: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ ACS da área: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/19\_\_\_ Idade: \_\_\_anos (**40 a 55 anos**)

Profissão: (0) do lar (1) trabalha fora \_\_\_\_\_

Situação conjugal: (0) Casada ou União Estável; (1) Solteira, Separada ou Viúva

Você tem parceiro fixo? (0) Sim;(1) Não. Número atual de parceiros: \_\_\_\_\_

Tempo de vida conjugal com atual parceiro (meses ou anos): \_\_\_\_\_

Escolaridade: ( ) Sem Escolaridade ( ) 1ºGrau incompleto ( ) 1ºGrau completo

( ) 2ºGrau incompleto ( ) 2ºGrau completo ( ) Nível superior

Anos de estudo completos: \_\_\_\_\_ anos

Renda familiar mensal: R\$ \_\_\_\_\_ Número de pessoas da família: \_\_\_\_\_

### PARTE II – DADOS RELEVANTES

2.1 – Menstruação: ( ) Normal ( ) Irregular – Há quanto tempo(meses)? \_\_\_\_\_

( ) Menopausa – Há quanto tempo(meses)? \_\_\_\_\_

2.2 – Fumante: ( ) S ( ) N – Nº de cigarros/dia

2.3 – Uso de Medicamentos Hormonais nas últimas 8 semanas: ( )S ( ) N – Qual?

### PARTE III – Exame Físico Geral:

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ CA: \_\_\_\_\_  
PA: \_\_\_\_\_

OBS.:Critérios importantes para triagem: 1) Idade:40 a 55 anos; 2) Irregularidade Menstrual nos últimos 06 meses e/ou parada da menstruação há até 12 meses; 3) Índice Menopáusico de Blatt e Kupperman maior ou igual a 14.

Consulta para avaliação com ginecologista do projeto marcada para \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ às \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

### 5.3 Ficha de Avaliação Ginecológica

#### Parte 1 - IDENTIFICAÇÃO:

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Ficha Triagem nº: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Data Nasc: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### PARTE 2 -INVENTÁRIO GINECOLÓGICO/OBSTÉTRICO

Menarca : \_\_\_ anos Gesta:\_\_\_\_\_ Para:\_\_\_\_\_ Abortos\_\_\_\_\_

Ciclos menstruais: \_\_\_/\_\_\_ ( )Normal ( )Irregular, há\_\_\_\_\_

DUM:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_(há menos de 12 meses?)

Método Anticoncepcional: \_\_\_\_\_(se pílula e há menos de 8 semanas, **excluída**)

Já fez TH? ( ) Nunca; ( ) Estou usando atualmente(**Excluída**); ( ) Já usei há mais de 8 semanas

#### PARTE 3 – DOENÇAS ASSOCIADAS

- Hipertensão arterial: ( 0 ) Não; ( 1 ) Sim – Qual medicamento? \_\_\_\_\_
- Diabetes tipo 2: ( 0 ) Não; ( 1 ) Sim – Qual medicamento? \_\_\_\_\_
- Dislipidemia: ( 0 ) Não; ( 1 ) Sim – Medicamento? \_\_\_\_\_
- Osteoporose: (0) Não; (1) Sim – Medicamento? \_\_\_\_\_

**Critérios de exclusão** (\*se presente qualquer um desses estiver presente, circule e exclua a paciente): distúrbios tromboembólicos, IAM, AVC, neoplasia estrógeno-dependente, tireopatia, sangramento genital, doença hepática, má absorção, IRC, hepatopatia, distúrbios da coagulação, uso de drogas que sabidamente interfiram na avaliação do sistema hemostático (antiinflamatórios, etc) uso de drogas que interferem com densidade mineral óssea

#### PARTE 4 – HÁBITOS DE VIDA

Tabagismo: (0) Nunca fumou ( 1 ) Fumante atual – Quantos cig/dia? \_\_\_\_ (2) Ex-fumante

*OBS: Fumantes são pessoas que fizeram uso de mais de três cigarros por dia por mais de seis meses até o momento da pesquisa, e ex-fumantes são aqueles que não fumam mais, porém já fumaram em algum momento da vida por um período > seis meses*

Você ingere bebida alcoólica? ( 0 ) Não ( 1 ) Sim Freqüência por mês: \_\_\_\_\_vezes

Você pratica exercícios físicos regularmente? ( 0 ) Não (1) Sim  
Qual \_\_\_\_\_ Freqüência por semana: \_\_\_\_\_ vezes

*OBS: atividade física regular é caracterizada como três ou mais vezes por semana (40 minutos/vez)*



## PARTE 5 – Exames de rastreamento

- Citologia cérvico-vaginal:
  - Já realizou alguma vez na vida: (0) Não (1) Sim
  - Atualizada (<1 ano)? (0) Não (1) Sim –  
Resultado \_\_\_\_\_

(Se NÃO, agendar ou encaminhar para realização de preventivo)
  
- Mamografia:
  - Já realizou alguma vez na vida: (0) Não (1) Sim
  - Atualizada (< 1 a 2 anos)? (0) Não (1) Sim - Resultado(Birads)  
\_\_\_\_\_

(se houver lesão – EXCLUÍDA)
  
- Ultra-sonografia transvaginal:
  - Já realizou alguma vez na vida: (0) Não (1) Sim
  - Atualizada (< 1 a 2 anos)? (0) Não (1) Sim Espessura  
endometrial \_\_\_\_\_
  
- Densitometria óssea:
  - Já realizou alguma vez na vida: (0) Não (1) Sim
  - Atualizada (últimos 2 anos)? (0) Não (1) Sim, resultado

**5.4 - Ficha de Dados Antropométricos****DADOS ANTROPOMÉTRICOS – Data:** \_\_/\_\_/\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg; Estatura: \_\_\_\_\_ m;

PA: 1ª Medição \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ mmHg      2ª Medição: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ mmHg

Circunferência da cintura: 1ª medição= \_\_\_\_\_ cm; 2ª medição= \_\_\_\_\_ cm

Circunferência do quadril: 1ª medição= \_\_\_\_\_ cm; 2ª medição= \_\_\_\_\_ cm

Circunferência Muscular do Braço(CMB): 1ª med \_\_\_\_\_ cm    2ª med \_\_\_\_\_ cm

OBS: Para medir o perímetro da cintura, a fita métrica deve ser posicionada na menor curvatura localizada entre as costelas e a crista ilíaca. Para aferição do perímetro do quadril, a fita métrica deve ser posicionada na área de maior protuberância glútea.

## 5.5 RESUMOS DE TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

Effects of acid lipoic treatment on blood antioxidants parameters in perimenopausal women with dyslipidaemia: influence over bone metabolism

Freire-Neto, F.P.<sup>1</sup>, Morais, M.S.M.<sup>2</sup>, Souza, K.S.C.<sup>1</sup>, Silva, H.P.V.<sup>1</sup>, Oliveira, Y.M.C.<sup>1</sup>, Morais, L.V.F.<sup>1</sup>, Ururahy, M.A.G.<sup>1</sup>, Bezerra, J.F.<sup>1</sup>, Bortolin, R.H.<sup>1</sup>, Luchessi, A.D.<sup>3</sup>, Hirata, R.D.C.<sup>3</sup>, Hirata, M.H.<sup>3</sup>, Brandão-Neto, J.<sup>1</sup>, Almeida, M.G.<sup>1</sup>, Rezende, A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Toxicological Analyses-UFRN/Natal-RN/Brazil;

<sup>2</sup>Department of Medicine-UNP/Natal-RN/Brazil; <sup>3</sup>Department of Clinical and Toxicological Analysis-USP/SP/ Brazil.

This study aimed to understand the relationship between biochemical and oxidative changes, which women in the menopausal transition are subjected to, and how the treatment with lipoic acid (LA) could influence these changes. This double-blind study, was carried out in perimenopausal women after 3-months treatment with LA (600mg) compared with a placebo group. The present study showed that women had waist circumference and BMI above WHO recommended values, associated to increased concentrations of total cholesterol, triglycerides and LDL. There were no shifts in mineral profile (Ca, Ca<sup>2+</sup>, P, Mg) as well as in bone markers (osteocalcin, ALP and TRAP) after treatment with LA. Decreased GPx activity (p<0,01) was observed after LA treatment, while TBARS and GSH concentrations and SOD activity showed no differences after treatment. However, SOD activity was enhanced in placebo group after 3 months of study (p<0,05). So, women in the perimenopause stage, a initial phase of estrogen deficiency, already have changes in lipid profile and body composition, and these changes could induce shifts in oxidative and bone metabolism. Besides, LA could be an alternative treatment to prevent long term complications associated to estrogen deficiency.

Keywords: Perimenopause, bone metabolism, oxidative stress, lipoic acid, lipid metabolism.

Supported by: CNPq, CAPES, UFRN

---

### Avaliação das Alterações no Perfil Lipídico de Mulheres na Perimenopausa

FREIRE NETO, F. P.<sup>1</sup>; SOUZA, L. C. A.<sup>1</sup>; SILVA, H. P. V.<sup>1</sup>; SOUZA, K. S. C.<sup>1</sup>;  
MORAIS, L. V. F.<sup>1</sup>; OLIVEIRA, Y. M. C.<sup>1</sup>; URURAHY, M. A. G.<sup>1</sup>; BEZERRA, J. F.<sup>1</sup>;  
BORTOLIN, R. H.<sup>1</sup>; MORAIS, M. S. M.<sup>2</sup>; ARAÚJO, D. M.<sup>3</sup>; AZEVEDO, G. D.<sup>4</sup>;  
BRANDÃO NETO, J.<sup>5</sup>; ALMEIDA, M. G.<sup>1</sup>; REZENDE, A. A.<sup>1</sup>

1 Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, UFRN, Natal/RN

2 Núcleo Integrado de Ensino, Pesquisa, Extensão e Ação Comunitária – NIPEC/UNP

3 Departamento de Farmácia, UFRN, Natal/RN

4 Departamento de Morfologia, UFRN, Natal/RN

5 Departamento de Medicina Clínica, UFRN, Natal/RN

A perimenopausa é definida como o período que precede a menopausa, no qual incidem alterações endócrinas, biológicas e clínicas na saúde da mulher. Em decorrência dessas modificações, instala-se um conjunto de sinais e sintomas característicos, como as alterações no perfil lipídico, que tem sido apontada como um dos fatores que vêm contribuindo para o aumento da mortalidade das mulheres na pós-menopausa. Esse trabalho se propôs a avaliar a relação entre a transição menopausal e as alterações séricas do perfil lipídico; associados ao aumento de peso corporal e mudanças no perfil antropométrico. Foram selecionadas 100 mulheres, com idade entre 40 e 60 anos, para a avaliação do perfil lipídico e de parâmetros antropométricos, tais como: IMC, as medidas da circunferência da cintura (CC) e a relação cintura/quadril (RCQ). Os resultados obtidos, revelaram que as mulheres participantes do estudo apresentaram uma hipercolesterolemia ( $CT = 221,49 \pm 45,41$  mg/dL), com valores de Lipoproteína de baixa densidade (LDL) aproximando-se do limite superior aceitável ( $LDL = 144,43 \pm 42,46$  mg/dL), valores normais de Lipoproteína de alta densidade (HDL) ( $HDL = 44,45 \pm 8,97$  mg/dL) e de Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) ( $VLDL = 32,6 \pm 12,33$ ), bem como uma concentração aumentada para os triglicérides ( $TG = 158,98 \pm 63,43$  mg/dL). A avaliação antropométrica mostrou que as mulheres apresentavam um quadro de pré-obesidade ( $IMC = 26,61 \pm 3,27$  kg/m<sup>2</sup>) com uma CC, e RCQ de  $84,02 \pm 8,24$  cm e  $0,82 \pm 0,05$ , respectivamente. Não foi observada correlação entre a RCQ e a concentração de colesterol total assim como do IMC e o colesterol total. Dessa forma, podemos concluir que a associação dos parâmetros antropométricos com o perfil lipídico alterado poderia indicar que a transição menopausal teria influência nas alterações metabólicas em mulheres nesse período.

Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, UFRN.

## **AValiação DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL COM TIBOLONA EM MULHERES NA PERIMENOPAUSA: ASPECTOS LIPÊMICOS E DA REMODELAGEM ÓSSEA**

FREIRE NETO, F. P.<sup>1</sup>; BEZERRA, A. A. M.<sup>1</sup>; SILVA, H. P. V.<sup>1</sup>; SOUZA, K. S. C.<sup>1</sup>; FERNANDES, F. E. M.<sup>1</sup>; SOUZA, H. F.<sup>1</sup>; OLIVEIRA, Y. M. C.<sup>1</sup>; URURAHY, M. A. G.<sup>1</sup>; BEZERRA, J. F.<sup>1</sup>; BORTOLIN, R. H.<sup>1</sup>; MORAIS, M. S. M.<sup>2</sup>; ARAÚJO, D. M.<sup>3</sup>; AZEVEDO, G. D.<sup>4</sup>; BRANDÃO NETO, J.<sup>5</sup>; ALMEIDA, M. G.<sup>1</sup>; REZENDE, A. A.<sup>1</sup>

1 Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, UFRN, Natal/RN

2 Núcleo Integrado de Ensino, Pesquisa, Extensão e Ação Comunitária – NIPEC/UNP

3 Departamento de Farmácia, UFRN, Natal/RN

4 Departamento de Morfologia, UFRN, Natal/RN

5 Departamento de Medicina Clínica, UFRN, Natal/RN

A perimenopausa constitui o período que antecede o fim da produção de estrógenos femininos, evento conhecido como menopausa. Nesse período surge um conjunto de sintomas aleatórios, chamado de síndrome do climatério, dentre os quais, os “fogachos”, a sudorese noturna e o ressecamento vaginal são os mais comuns, em longo prazo cita-se a hipertensão arterial, osteoporose, *diabetes mellitus*, etc. Dentre as várias terapias conhecidas para redução dos sintomas do climatério existe a terapia de reposição hormonal (TRH), que consiste no suprimento dos hormônios gonadais, quando em déficit. O objetivo do presente trabalho foi avaliar, através de marcadores bioquímicos sanguíneos, o perfil lipídico e o processo de remodelagem óssea de mulheres na perimenopausa sob a TRH com tibolona. Os resultados mostraram-se muito satisfatórios na diminuição dos sintomas do climatério, com ótimo grau de aceitação por parte das participantes avaliadas, que foram divididas em dois grupos, um sob tratamento com tibolona (12 pacientes), comparado a outro, tratado com placebo (25 pacientes). O perfil lipídico mostrou uma redução significativa nos níveis de colesterol total (15,39%), VLDL (38,59%) e Triglicérides (38,61%), enquanto para o HDL e o LDL apenas uma pequena diminuição, 8,73% e 12%, respectivamente. Para a avaliação da remodelagem óssea, utilizou-se a fosfatase alcalina, enzima utilizada como marcador de formação óssea, a qual apresentou uma redução com pouca significância durante o período do tratamento, cerca de 10% quando comparados os grupos placebo e tibolona, mantendo-se dentro dos limites normais. Os resultados mostraram que a utilização da tibolona como TRH na perimenopausa é uma ótima escolha no tratamento dos sintomas do climatério, além de mostrar uma boa atividade na redução de alguns índices lipêmicos, muito embora não tenha apresentado, durante o período de tratamento, mudanças significativas nos marcadores usuais da remodelagem óssea.


Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, UFRN.



## 6. ANEXOS

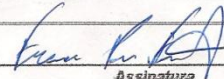

## 6.1 – Certificado do Comitê de Ética

	<b>MINISTERIO DA EDUCACAO</b> <b>UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE</b> <b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL</b> <b>UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES (CEP-HUOL)</b>
<b>CERTIFICADO</b>	
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (CEP-HUOL), devidamente reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS), analisou o projeto:</p>	
<p><b>Título: Suplementação com ácido lipóico e terapia hormonal com tibolona impacto sobre a condição de stresse oxidativo e reabsorção óssea em mulheres na perimenopausa.</b>  <b>Protocolo -178/08</b></p>	
<p><b>Pesquisador Responsável: Maria das Graças Almeida.</b></p>	
<p>Este projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes da Resolução 196/96 e complementares, do Conselho Nacional de Saúde, em reunião plenária do CEP-HUOL realizada no dia 25 de Abril de 2008. <u>Toda e qualquer alteração no projeto/protocolo de pesquisa, assim como eventos adversos que venham a ocorrer deverão ser comunicados oficialmente e imediatamente ao CEP-HUOL.</u> O relatório final do projeto ou a cópia de sua publicação deverá ser encaminhado ao CEP-HUOL após o término do estudo, conforme cronograma, com a respectiva cópia da folha de rosto.</p>	
<p>Natal, 25 de abril de 2008.</p>	
 <b>Maria Sanali de Oliveira Paiva</b> <b>Coordenadora do CEP/HUOL.</b>	

	<b>MINISTÉRIO DA SAÚDE</b> <b>Conselho Nacional de Saúde</b> <b>Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP</b>
<b>PROJETO RECEBIDO NO CEP</b>	<b>CAAE - 1000.0.000.294-08</b>
<p><b>Projeto de Pesquisa</b>  <b>SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO E TERAPIA HORMONAL COM TIBOLONA IMPACTO SOBRE A CONDIÇÃO DE STRESSE OXIDATIVO E REABSORÇÃO ÓSSEA EM MULHERES NA PERIMENOPAUSA.</b></p>	
<p><i>Área(s) Temática(s) Especial(is)</i>          Genética Humana.</p>	<p><i>Grupo</i> <i>Fase</i>          Não se aplica.</p>

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

<http://portal.saude.gov.br/sisnep/cep/caae.cfm?VCOD=186662>

<b>Pesquisador Responsável</b>	
<p>CPF 20054548420</p>	<p><b>Pesquisador Responsável</b>          Maria das Graças Almeida</p>
 <i>Assinatura</i>	
<b>Comitê de Ética</b>	
<p><b>Data de Entrega:</b> 18/04/2008</p>	<p><b>Recebimento:</b> </p>
<b>Assinatura</b>	

6.

Este documento deverá ser, obrigatoriamente, anexado ao Projeto de Pesquisa.

1. Coração batendo rápido ou fortemente					
2. Sentindo tensão ou nervosismo					
3. Dificuldade para dormir					
4. Excitabilidade					
5. Ataques de pânico					
6. Dificuldade de concentração					
7. Sentindo cansaço ou falta de energia					
8. Perda de interesse em muitas coisas					
9. Sentindo-se infeliz ou deprimida					
10. Crises de choro					
11. Irritabilidade					
12. Sentindo tonturas					
13. Pressão ou peso na cabeça ou corpo					
14. Formigamento em partes do corpo					
15. Dores de cabeça					
16. Dores nos músculos e juntas					
17. Perda de sensibilidade nas mãos ou pés					
18. Dificuldade para respirar					
19. Ondas de calor					
20. Suores noturnos					
21. Perda de interesse sexual					

Psicológicos (1-11) =

Somáticos(12-18) =

Ansiedade (1- 6) =

Vasomotores (19-20) =

Depressão(7-11) =

Sexual (21)=

### 6.3. Índice Menopausal de Blatt - Kupperman (IMK)

SINTOMAS	Peso	Escore obtido
Ondas de Calor	4	
Parestesia	2	
Insônia	2	
Nervosismo	2	
Depressão	1	
Vertigens	1	
Fadiga	1	
Artralgia/Mialgia	1	
Cefaléia	1	
Palpitação	1	
Zumbido	1	
Índice Menopáusico	-----	

**Escore dos sintomas: Ausentes( 0) Leves(1) Moderados(2) Intensos(3)**



## 7. REFERÊNCIAS

1. REDDISH S. Menopausal Transition: Assessment in general practice. *Australian Family Physician*. 2011;40(5):266-72.
2. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010; 17(2):242-55.
3. Kenemans P., Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas*. 2005; 51(1):21-8.
4. Huang Ke, Baber R. Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. *Climacteric*. 2010; 13(4):317-27.
5. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J ClinEndocrinolMetab*. 2002; 87(1):16-23.
6. Nicoletta B, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomized controlled clinical trials. *Gynecological Endocrinology*. 2010; 26(11):804-14
7. El-Hajj Fuleihan G. Tibolone and the Promise of Ideal Hormone-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(7):753-5
8. Azevedo GD, Prado MFM, Ferriani RA, Reis RM, Berezowski AT, Maranhão TMO, et al. Raloxifene therapy does not affect uterine blood flow in postmenopausal: a transvaginal Doppler study. *Maturitas* 2004; 47:195-200.
9. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas* 1998; 30(3):295-305.

10. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004;48 (Suppl 1):30-40.
11. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J*. 2007;28(16):2028-40.
12. Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids*. 2011; 76:627-31.
13. Santoro N. The menopause transition: an update. *Human Reproduction Update*. 2002; 8(2):155-60.
14. Soules MR, Sherman S, Parrot E, Rebar R, Santoro N, Utian W et al. Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Journal of women's health & gender based medicine* 2001; 10(9):843-48.
15. Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, Langan E, Kapoor S et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause*. 2005; 12(2):128-35.
16. Randolph JF, Huiyong JZ, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB et al. Change in Follicle-Stimulating Hormone and Estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J ClinEndocrinolMetab*. 2011; 96(3):746-754.
17. Burger H, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*. 2008;15(4):603-12.

18. Nejat EJ, Chervenak, JL. The continuum of ovarian aging and clinicopathologies associated with the menopausal transition. *Maturitas* 2010; 66(2): 187-90.
19. Frydman R, Feyereisen E, Mendez LDH, Taieb J, Hesters L, Fanchin R. Anti-Müllerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online*. 2006. 12(6):695-703.
20. MacLennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J EvidBasedHealthc*2009; 7: 112–123.
21. Azevedo GD, Silveira IL, Petronillo PA, Souza MO, Costa e Silva TDN et al. Prevalência de Sintomas do Climatério em mulheres dos meios rural e urbano do Rio Grande do Norte, Brasil. *Rev Bras GinecolObstet* 2007; 29(8) :420-7.
22. Alder E. The Blatt Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas*. 1998; 29: 19-24.
23. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*. 1998; 29 :25-31.
24. Miller VM, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hodis HN et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the kronos early estrogen prevention study(Keeps). *Journal of Cardiovasc. Trans Res*. 2009;2:228-39
25. Freitas AKMSO, Freitas RAOFJ, Prado MFM, De Azevedo GD, FossMC, Ferriani RA et al. Terapêutica com Tibolona em mulheres diabéticas na pós-menopausa: parâmetros clínicos e laboratoriais de segurança. *Arq. BrasEndocrinolMetabol*. 2005; 49(3):433-40.

26. Silva MAG, Pollastri CE, Andrade GM, Pantaleão JAS, Silva IH. Ação da Tibolona sobre o parênquima mamário. *Femina*. 2010;38(1):47-52.
27. Wiegratz I, Sanger N, Kuhl H. Formation of 7 alpha-methyl-ethinyl estradiol during treatment with tibolone. *Menopause*. 2002; 9(4):293-5.
28. Junior HM, Albernaz MA, Baracat EC, Barbosa IC, Barbosa RB, Bueno AH et al. Latin American position on the current status of hormone therapy during the menopausal transition and thereafter. *Maturitas*. 2006; 55:5-13.