

## A Tibolona: Prós e Contras

### *Tibolone: pros and cons*

Manuel Neves-e-Castro

Ginecologista/Ginecetra

Clínica de Feminologia Holística, Lisboa Hospital dos Lusíadas, Lisboa, Unidade de Obstetrícia e Ginecologia

**E**m 1977 fui convidado pela Organon Internacional (Oss, Holanda) para desempenhar as funções de *Senior Medical Advisor* junto do *Management* no sentido de propôr novas linhas de investigação na área da ginecologia e endocrinologia.

As minhas primeiras acções foram o contacto com os investigadores que trabalhavam nos seus laboratórios e a análise de todas as moléculas que estavam em estudo ou que tinham sido abandonadas. Entre estas últimas deparei-me com uma, de código OD-14 (que viria mais tarde a ser a tibolona). O seu perfil despertou o meu interesse. Depois de analisar em detalhe todos os estudos já realizados em laboratório, e também em fase 1 e 2 em ensaios clínicos, quis saber os motivos que tinham justificado o seu abandono. O perfil dessa molécula, uma *pro-drug*, visto que só após metabolismo hepático tinha efeito biológico através dos seus três principais metabólitos, (com actividade estrogénica, progestagénica e andogénica) indicava que era muito activa sobre o metabolismo ósseo, assim aumentando a sua densidade mineral.

Estávamos ainda na fase em que só havia a calcitonina intranasal, de resultados então duvidosos na osteoporose, e os anabolizantes derivados da testosterona.

Por estas razões recomendei que deveria ser continuado o seu desenvolvimento tendo como principal indicação terapêutica a osteoporose.

Se bem que o *Management* tivesse concordado, o departamento de registos levantou objecções porque não tinha dados suficientes que permitissem o seu registo com essa indicação. De novo objectei porque os estudos de Bob Lindsay, na Escócia, eram

muito evidentes no sentido de haver um aumento da densidade mineral óssea. Por isso recomendei então que o registo deveria ser para o tratamento da osteopénia porque, segundo a minha perspectiva, a osteoporose não se cura porque só pode travar-se a sua progressão.

Mesmo assim a sugestão não foi aceite. Decidiram então desenvolver o OD-14 para o tratamento dos sintomas da menopausa, o que não me pareceu convincente uma vez que o efeito dos estrogéneos era mais rápido. No entanto nos estudos de dupla ocultação era fácil saber quem tomava o OD-14: as mulheres exibiam muito boa disposição e por vezes também tinham ligeiro aumento de peso.

Seja como for, o OD-14, já baptizado de tibolona, foi lançado no mercado para o tratamento de sintomas da menopausa.

Desde então surgiram muitos estudos clínicos mas faltava ainda um bom suporte laboratorial. Passaram muitos anos até que finalmente concordaram em entregar essa investigação a um jovem bioquímico (Lenus Kloosterboer) que eu descobrira num obscuro Laboratório de Endocrinologia e que até à data tinha feito trabalhos notáveis, pelo seu rigor e originalidade. Também foram solicitadas as colaborações que eu propusera do Dr. Jorge Pasqualini (de Paris) e do Prof. T. Clarkson (EUA), o primeiro para estudar ao nível das enzimas celulares e o segundo ao nível da experimentação em primatas. Essa equipa de três brilhantes investigadores transformou a tibolona num esteróide...muito importante e promissor nas áreas do osso, de sintomas cardiovasculares, do sistema nervoso central e da mama.

A necessidade de estudos clínicos cada vez mais rigorosos permitiu definir com maior rigor os prós e

contras da tibolona.

O *European Menopause Journal*, *Maturitas* publica em Maio de 2005,<sup>2</sup> a opinião de um grupo, a que pertenci, redigida por P. Kenemans e L. Speroff sob o título “*Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines*”.

O relatório do “*International Tibolone Consensus Group*”, concluiu que a tibolona não aumentava a densidade mamária e que os números absolutos de mulheres com risco aumentado para o cancro da mama são baixos ou nulos tanto com a tibolona como com os estrogéneos, sendo que o risco da tibolona deve ser significativamente menor do que com os estro-progestativos. O grupo considera também a tibolona indicada em mulheres com disfunções sexuais, alterações de humor, miomas e sintomas urogenitais, bem como nas que têm mastodínia ou aumento de densidade mamária, com uso de estroprogestativos.

No entanto o estudo *LIBERATE (the Livial Intervention following breast cancer)*<sup>2</sup> destinado a analisar a eficácia e segurança da tibolona no tratamento dos sintomas do climatério em mulheres com uma história de cancro da mama, viria a ser interrompido por se ter verificado uma tendência para aumento da reincidência do cancro da mama em comparação com placebo.

Porém, o estudo *LIFT (Long term intervention on fractures with tibolone)*<sup>3</sup> viria a concluir que a tibolona reduz o risco de fracturas, de cancro da mama e possivelmente de cancro do cólon, se bem que tenha aumentado o risco de AVC em mulheres mais idosas com osteoporose.

Recentemente *Hormone Replacement use and variations in the risk of breast cancer*,<sup>4</sup> um estudo sobre as variações do risco de cancro da mama em função das várias terapêuticas hormonais (6.347 casos emparelhados com 31.156 controlos, em mulheres de 50-75 anos, entre 1998 e 2004), concluiu que a incidência de cancro da mama não aumentava com a terapêutica exclusiva da tibolona. Porém, se o uso da tibolona tivesse sido precedido por um tratamento com estrogéneos isolados já o risco aumentava (RR 1.29, 95% IC 1.09-1.52). Observação curiosa já que o uso isolado de estrogéneos não resulta em qualquer aumento desse risco.

Em 14 de Agosto de 2008 a Sociedade Internacional de Menopausa fez um comunicado oficial

intitulado “*The effects of tibolone in older postmenopausal women*”<sup>5</sup> em que concluiu que:

- a) A tibolona reduz o risco de fracturas osteoporóticas de modo semelhante a outros tratamentos tais como a THS, bisfosfonatos e raloxifeno.
- b) A tibolona reduz o risco de cancro da mama invasivo de modo semelhante ao raloxifeno e tamoxifeno.
- c) O maior efeito adverso foi o aumento de AVC que era maior nas mulheres com mais de 70 anos de idade.
- d) A tibolona deve ser usada com cuidado em mulheres idosas em que a relação potencial benefício/risco possa ser menor do que nas mulheres com menos de 70 anos de idade.
- e) A idade em que se inicia a terapêutica hormonal é crítica
- f) Todas as terapêuticas têm que ser individualizadas em função da idade e indicações.

#### **Destes estudos há a destacar o seguinte:**

- a) A dose de tibolona utilizada foi de 1,25mg, ou seja metade de um comprimido de 2,5 mg
- b) O risco de AVC foi de 3.1 por 1000 mulheres com 70 ou mais anos de idade e de 1.8 por 100 mulheres ano nas idades 60-69 anos, e ainda muito menor entre os 50 e 59 anos.
- c) O risco de AVC é semelhante ao que se verifica com a THS
- d) O risco é maior no 1º ano de tratamento e diminui progressivamente (RR 1.6)
- e) Em 1.746 mulheres tratadas com tibolona houve 4 casos de carcinoma do endométrio (0.8 por 1.000 mulheres/ano) e nenhum em 1773 mulheres que tomavam placebo
- f) 1.5% das mulheres no grupo da tibolona em relação ao placebo aumentaram em média 0.4 Kg no seu peso.

Assim,

- a) Nas mulheres mais idosas a vantagem da tibolona em relação à THS e raloxifeno é não induzir um risco protrombótico.
- b) Em comparação com o raloxifeno a tibolona reduziu o risco de fracturas não vertebrais.
- c) Em comparação com a THS a tibolona diminui em mulheres sem história de cancro da mama o risco de cancro da mama e do cancro do colon.

d) A tibolona deve ser evitada em mulheres muito idosas e osteoporóticas, com risco de AVC e nas que têm cancro da mama ou que têm um risco aumentado.<sup>3</sup>

Em conclusão:

Eu prescrevo a tibolona:

- Na prémenopausa recente nas mulheres de tipo asténico, com humor depressivo, diminuição da libido e osteopénia.
- Quando a THS induz mastodínia ou aumento da densidade mamográfica
- A dose que inicialmente prescrevo é de 2,5 mg/dia, que posteriormente reduzo para 1,25mg (eficaz para o osso mas menos eficaz para a sintomatologia vasomotora)....
- Não utilizo a tibolona para tratamento dos sintomas vasomotores em mulheres que tiveram cancro da mama. □

#### BIBLIOGRAFIA

1. P. Kenemans, L. Speroff and for the International Tibolone Consensus Group. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines: A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005;51(1):21-29.
2. Speroff L. The LIBERATE tibolone trial in breast cancer survivors. *Maturitas* 2009 in press.
3. Cummings SR et al. The Effects of Tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
4. Opatrny L et al. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008;115:169-175.
5. Sturdee D. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *IMS Press Statement* 2008. Agosto 14.

#### CORRESPONDÊNCIA

**Manuel Neves-e-Castro**

*e-mail: manuel@neves-e-castro.org*