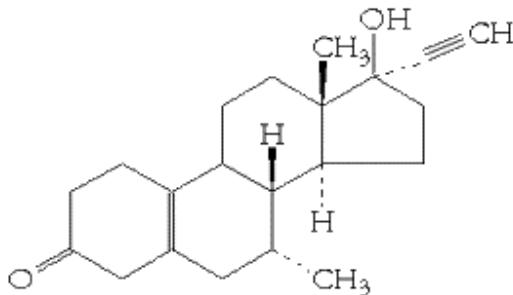


TIBOLONA

ANTIMENOPÁUSICO / PREVENTIVO DA SÍNDROME CLIMATÉRICA



Tibolona

A Tibolona é um hormônio sintético esteroidal com atividade estrogênica, progestogênica e fraca atividade androgênica.

É utilizado para o tratamento dos sintomas da menopausa natural ou cirúrgica.

O corpo feminino passa por várias mudanças no decorrer dos anos. Na fase do climatério, o corpo começa a diminuir a produção de hormônios ovarianos e é a partir dessa diminuição de hormônios que a mulher começa a sentir os vários sintomas que atrapalham a vida diária. Isso ocorre pela redução das atividades do ovário, diminuindo assim a produção de estrogênio, progesterona e androgênio. O estrogênio é o principal hormônio feminino e boa parte dos sintomas dessa fase estão relacionados à queda dos níveis desse hormônio .

Qual a diferença entre perimenopausa, menopausa, pós-menopausa e climatério?

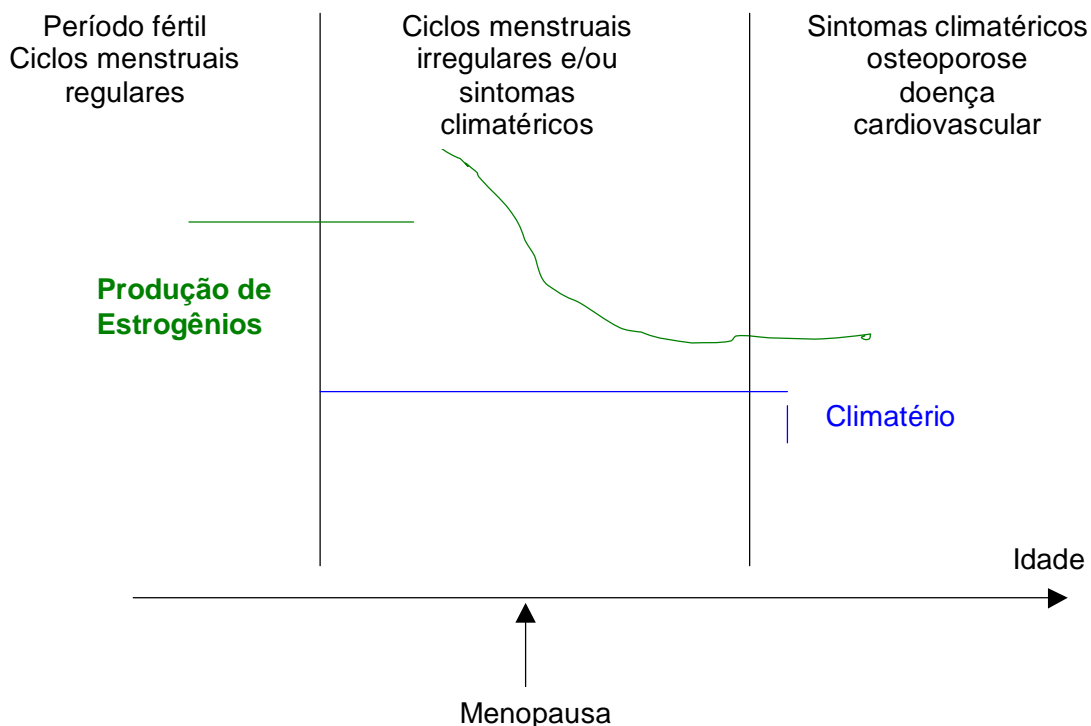
Perimenopausa: é um período de transição entre a fase fértil e a menopausa, que geralmente vai dos 45 aos 52 anos de idade. É caracterizada pela irregularidade dos ciclos menstruais e pelo aparecimento de sintomas, como ondas de calor, suores, insônia, irritação, ansiedade, perda de memória e concentração, etc. A perimenopausa termina quando a mulher fica 12 meses seguidos sem menstruar.

Menopausa: é esse período de 12 meses que a mulher fica sem menstruar seguidamente. Ocorre em média aos 50 anos de idade.

Pós-menopausa: é o período seguinte após esses primeiros 12 meses sem menstruação. Pode ser acompanhado de todos os sintomas: ondas de calor, suores, irritação, depressão, dores nas articulações, perda de memória, diminuição do desejo sexual, etc.

É nessa fase que, com o passar dos anos, as mulheres que não estão se cuidando podem ter osteoporose e problemas cardíacos.

Climatério: é um termo relacionado a um ciclo mais abrangente, que compreende desde o início da perimenopausa até os primeiros anos de pós- menopausa.



Em média, 75% das mulheres tem estes sintomas. É claro que para cada uma, esses sintomas são diferentes na intensidade.

Outros problemas são:

Infecções urinárias que se repetem freqüentemente: ocorrem pela perda de proteção do tecido urinário, devido à diminuição da produção de estrogênios;

Doenças cardiovasculares: as mulheres, após a menopausa tem muito mais chance de ter um enfarte do que os homens. O estrogênio ajuda a remover o colesterol do sangue, assim depois da menopausa, esse efeito protetor desaparece, favorecendo o aumento do colesterol, que pode levar ao aparecimento de doenças cardiovasculares;

Osteoporose: uma das maiores inimigas das mulheres, pois ataca silenciosamente e os seus males somente são sentidos quando ela já está instalada. A osteoporose aparece em mulheres com queda dos níveis de estrogênio, pois é ele que regula a entrada e saída do cálcio nos ossos. Na medida em que o organismo perde o controle sobre o cálcio, os ossos tendem a ficar rarefeitos, "esburacados", favorecendo o aparecimento de fraturas, que podem ocorrer em um pequeno tombo.

Todos esses problemas podem ser prevenidos por meio de exercícios físicos, dieta adequada e TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH).

A TRH tem como objetivo colocar no organismo os hormônios que não são mais produzidos na fase do climatério. A Tibolona é um produto que associa as funções destes 3 hormônios (estrogênio, progesterona e o androgênio) em uma única substância.

É importante lembrar que o climatério se inicia por volta dos 45 anos de idade, ou seja, mais de um terço da vida das mulheres se passa nessa fase. Portanto, nada melhor do que aumentar a qualidade de vida, e nisso, a TRH pode ajudar.

A **Tibolona** é a única inovação em TRH que oferece um efeito de inibição da sintomatologia mamária e tem uma incidência relativamente baixa de efeitos colaterais em glândulas mamárias.

Descrição

A **Tibolona** é um hormônio esteróide sintético derivado do noretinodrel que exerce efeitos hormonais na mulher pós- menopausada.

A **Tibolona** é um produto que associa as funções de 3 hormônios (estrogênio, progesterona e o androgênio) em uma única substância.

Devido à ação progestogênica, a **Tibolona** não tem qualquer ação estimulante sobre o endométrio, sendo assim é a primeira Terapêutica Hormonal de Substituição a conseguir evitar totalmente as hemorragias de privação. Se ocorrer uma hemorragia, esta, normalmente é devida a uma atrofia endometrial.

Propriedades

Farmacológicas

A **Tibolona** promove uma estabilização do sistema hipotálamo-hipofisário após a insuficiência da função ovariana durante o climatério. Este efeito central resulta de uma combinação favorável das propriedades hormonais estrogênica, progestagênica e fracamente androgênica da **Tibolona**.

A **Tibolona** suprime os níveis das gonadotrofinas em mulheres pós- menopausadas e inibe a ovulação em mulheres férteis. Também apresenta um efeito estimulador sobre a mucosa vaginal.

Na dose recomendada, **Tibolona** não estimula a proliferação endometrial ou, ocasionalmente, induz a uma leve proliferação que não evolui com continuidade do tratamento.

Ainda na dose recomendada, **Tibolona** age na prevenção da osteoporose característica da pós- menopausa, no alívio das queixas climatéricas, especialmente dos sintomas vasomotores como fogachos e sudorese, além de apresentar um efeito favorável sobre a libido e o humor. Este efeito deve-se à ação da **Tibolona** sobre o hipotálamo, estimulando a produção de beta-endorfinas, que tem papel preponderante na regulação do humor e da libido.

A **Tibolona** atua diminuindo: o HDL- colesterol; triglicerídeos, lipoproteína Lp(a) e aumentando a atividade fibrinolítica do sangue.

Farmacocinéticas

A **Tibolona** é absorvida rapidamente após administração oral. Os máximos plasmáticos são atingidos em 1- 4 horas após administração sem ocorrência de acumulação e sua excreção apresenta características bem conhecidas em esteróides similares, sendo as fezes a via preponderante.

As taxas de excreção urinária (30%) e fecal (60%) evidenciam uma excreção quase completa.

A meia- vida de eliminação baseada na radioatividade total é de aproximadamente 45 horas; não foi encontrada circulação entero-hepática da **Tibolona** ou de seus metabólitos. A **Tibolona** é rapidamente metabolizada no fígado e nos intestinos, em três compostos que contribuem para os efeitos farmacológicos. Dois destes

metabólitos tem atividade predominantemente estrogênica. O terceiro metabólito e o composto afim tem uma atividade predominantemente progestagênica.

Os metabólitos são 3 moléculas esteroidais: 3- hidroxil, 3 beta-hidroxil e 4- isômero. Os metabólitos ativos diferem nas suas afinidades pelos receptores de estrogênios, progesterona e androgênios. A ação tecidual específica de **Tibolona** pode ser explicada pelas diferenças no metabolismo em vários tecidos em combinação com a presença de diferentes tipos de receptores e de suas densidades. Especificamente no endométrio, a **Tibolona** é convertida em seu 4- isômero por meio da enzima 3beta- hidroesteróide desidrogenase. Como o 4- isômero não tem afinidade com o receptor estrogênico, é de se esperar que a **Tibolona** não estimule o endométrio atrófico da mulher na pós-menopausa. (adaptado de Marrkiewicz; Gurrpide, 1990).

Toxicologia

A possibilidade de uma toxicidade aguda de **Tibolona** por via oral é muito baixa. Sendo assim, não costumam ocorrer sintomas de toxicidade quando muitos comprimidos são ingeridos simultaneamente. Nesta situação, pode haver apenas distúrbios gastrintestinais.

Caso ocorra superdosagem, adotar tratamento sintomático.

Aspectos clínicos

Indicações terapêuticas

A **Tibolona** é utilizada nos tratamentos dos transtornos associados com a menopausa natural ou cirúrgica, como ondas de calor, sudorese, irritabilidade, osteoporose, atrofia do epitélio urogenital, aumento da suscetibilidade a infecções vaginais e prevenção da osteoporose pós- menopausa.

Contra-indicações

Hipersensibilidade à **Tibolona**, caso confirmado ou suspeita de tumores hormônio-dependentes conhecidos ou suspeitos, distúrbios cardiovasculares ou cérebrosvasculares como tromboflebite, hemorragia vaginal não diagnosticada, distúrbios hepáticos graves, gravidez.

Efeitos adversos

A incidência de efeitos colaterais com **Tibolona** é muito baixa, sendo, em geral, o tratamento bem tolerado. Ocasionalmente, poderão ser observadas as seguintes reações: alteração do peso corpóreo; desconforto gastrintestinal; hemorragia uterina; dermatose seborréica; aumento do pêlo facial; retenção hídrica; edema pré- tibial e obesidade; distúrbios cutâneos; náuseas; cefaléias; vertigem; nervosismo; insônia e dor dorsal nos braços e pernas.

Precauções especiais

Interações medicamentosas

A **Tibolona** interagindo com anticoagulantes orais traz risco de hemorragias portanto, potencializa o efeito do anticoagulante, devido ao incremento da atividade fibrinolítica do sangue determinada pela ação da **Tibolona** (baixos níveis de fibrinogênio, altos de antitrombina-II e plasminogênio e uma alta atividade fibrinolítica plaquetária).

Os compostos indutores enzimáticos, quando administrados conjuntamente com a **Tibolona**, podem acelerar o metabolismo da **Tibolona** determinando uma redução da sua atividade, como: barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, hidantoína e rifampicina.

Incompatibilidades importantes:

A Tibolona não deve ser utilizada como contraceptivo.

A utilização de Tibolona durante a pré-menopausa, em mulheres com ciclos regulares, exigirá a atenção da paciente para a possibilidade de alteração da regularidade dos ciclos devido à possível inibição da ovulação.

Exames médicos periódicos são recomendados durante o tratamento prolongado com esteróides que apresentam atividade hormonal.

Doses maiores do que a preconizada poderão induzir a sangramentos vaginais. Quando altas doses forem necessárias, recomenda-se a administração adicional de progestágenos em intervalos regulares, por exemplo, durante 10 dias, a cada 3 meses de tratamento.

Mulheres amamentando não devem fazer uso de Tibolona.

Mulheres grávidas não devem fazer uso de Tibolona, pois em estudos realizados mostrou ser teratogênica. Informar ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento.

Nunca ingerir álcool concomitantemente à ingestão de qualquer tipo de medicamento.

Condições que exigem avaliação riscos/benefícios:

Deverão ser monitoradas as pacientes portadoras de qualquer uma das seguintes condições: disfunção renal; epilepsia; enxaqueca ou uma história pregressa dessas condições, uma vez que o uso de esteróides com atividade hormonal poderá, ocasionalmente, induzir à retenção hídrica; hipercolesterolemia, uma vez que foram observadas alterações no perfil lipídico durante o tratamento com Tibolona; distúrbios no metabolismo dos carboidratos, uma vez que o tratamento com Tibolona poderá diminuir a tolerância à glicose e aumentar a necessidade de insulina ou outras drogas antidiabéticas. Pacientes diabéticas deverão ter as doses de insulina ou de outras drogas antidiabéticas reajustadas.

O tratamento deverá ser descontinuado na ocorrência de processos tromboembólicos, resultados anormais para os testes da função hepática ou na ocorrência de icterícia colestática.

Atenção: As alterações dos parâmetros bioquímicos acima mencionadas são conhecidas como resultantes da indução por esteróides com atividade hormonal, as quais retornam aos valores de pré-tratamento quando da interrupção da administração de Tibolona.

Concentração usual e modo de administração

Dose usual: 2,5 mg/dia, administrada de preferência à mesma hora do dia. Nessa dose, a Tibolona poderá ser administrada por períodos prolongados. A melhora dos sintomas geralmente ocorre dentro de poucas semanas. Contudo, resultados mais favoráveis são obtidos quando o tratamento tem duração de pelo menos 3 meses.

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:

Uma cápsula se for esquecida, deverá ser tomada logo que se lembre, a não ser que já tenha passado 12 horas. Se isso ocorrer, tomar somente a próxima.

Estudos Clínicos

1) A Tibolona reduz os níveis de triglicérides (um fator importante de risco cardiovascular em mulheres com mais de 50 anos) comparando com os estrógenos que os aumentam. Produz baixa dos níveis de lipoproteína (a) associada recentemente com a formação de enfermidades cardiovasculares. Não produz efeitos adversos sobre o perfil lipídico; vejamos um quadro comparativo com base em um trabalho de investigação feito com 39 mulheres: (1)

N = 39	Menopausa espontânea	Tibolona (2-3 anos)	Estrógenos
Colesterol total	Aumentado	Igual o menor	Igual
Colesterol HDL ("bom")	Igual o menor	Igual	Aumentado
Colesterol LDL ("mal")	Aumentado	Igual	Diminuído
Triglicérides	Aumentado	Diminuído	Aumentado
Lipoproteína (a)	Aumentada	Diminuída	Igual ou diminuída

2) Estudos clínicos realizados pelo Guy's Hospital, de Londres:

A administração da Tibolona em 50 pacientes pós-menopáusicas que tinham registrado a menopausa há pouco tempo (6-36 meses), verificou-se um aumento de 2,5% na densidade do osso, em relação a 50 outras pacientes escolhidas como controle a quem não tinha sido ministrada qualquer terapêutica. A eficácia da Tibolona sobre a osteoporose levou, em 1995, em Portugal, à aprovação, pelas autoridades de saúde, da indicação terapêutica de tratamento da osteoporose pós-menopáusicas. (2)

3) A Tibolona tem se revelado como um esteróide com excelente desempenho no ganho de massa óssea, tendo sido utilizada tanto na prevenção como no tratamento da osteoporose. (3)

4) A Tibolona pode diminuir risco de trombose venosa na pós-menopausa:

Nas mulheres pós-menopáusicas, a Tibolona e, em menor grau, a terapêutica de reposição hormonal combinada contínua (TRHcc) altera os valores de hemostasia para um perfil mais fibrinolítico, possivelmente reduzindo o risco de trombose venosa, de acordo com um estudo de investigadores alemães.

O Dr. U.H. Winkler, do Friedrich-Ebert Hospital Neumunster, e uma equipe multicêntrica estudaram os efeitos da Tibolona e da TRHcc em 60 mulheres pós-menopáusicas, de acordo com um estudo publicado recentemente no Journal of Fertility and Sterility.

Os participantes foram selecionados aleatoriamente para receberem 2,5 mg de Tibolona/dia ou TRHcc, que compreendia 2 mg/dia de estradiol mais 1 mg/dia de estriol mais 1 mg/dia de acetato de noretindrona. Os investigadores observaram os efeitos sobre a cascata da coagulação nas condições basais e 12 e 24 semanas depois do tratamento.

A equipe verificou que a Tibolona aumentara os parâmetros de fibrinólise sem alterar significativamente os parâmetros de coagulação. No entanto, a TRHcc estimulava tanto a fibrinólise quanto a coagulação. Comparada à TRHcc, a Tibolona mostrou uma redução mais forte da atividade do fator VII; menos redução de AT-III, da atividade da proteína-C e da atividade da proteína S. Também observaram forte aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada; do plasminogênio e dos complexos plasminogênio-antiplasminogênio; e menor aumento de Dímero-D do que se vê com a TRHcc. O Dr. Winkler e cols observam que os processos trombótico e o aterosclerótico têm seu papel na doença arterial. "Como a trombose forma a base da maioria dos infartos agudos do miocárdio, os resultados deste estudo também podem ter implicações para o risco de doença arterial." (4)

Tabela

Nome Comum	Tibolona
Nome químico	7 α - Methylnorethynodrel
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₂₈ O ₂
Peso molecular	312,4
Caracteres organolépticos	Pó cristalino branco ou quase branco
Modo de armazenamento	Em temperatura ambiente, em recipiente perfeitamente fechado e protegido da luz.

Referências Bibliográficas

- Zanini-Oga- Dicionário de Medicamentos Genéricos- IPEX Editora, 1999
- P.R. Vade- Mécum.- 5ª Edição- São Paulo: Soriak, 1999.
- DEF- Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 98/99- Edição Especial Astra
- Gensens, P. et al - Tibolone Effect on Bone Mass of Postmenopausal Women. Maturitas 3:117, 1991. (3)


Outras Referências – Internet

- <http://www.uol.com.br/remedios/tibol.htm>
- <http://www.diariomedico.com/publicidad/boltin/index.html>
- <http://docencia.med.uchale.cl/pos/ginecolo/Pics/004/tsld>
- <http://www.sexovida.com/clinica/tibolona.htm> (1)
- <http://devshop.zip.net/cgi-bin/gx.cgi/AppLogic+FTContentServ.../Detalhe&imagem=1635>
- <http://www.organon.pl/menopausa/produtos/livial.htm> (2)
- www.gineconews.org/jun017.htm
- www.obgyn.net/women/articles/bone_1022.htm
- www.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/ich/online/
- www.caridonevs.org/sete10htm (Fertil Steril 2000;74:10) (4)

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam