



COLEGIADO DO CURSO DE MEDICINA

LUANA CARLA ROSA DOS SANTOS CEUTA
MILENE DE OLIVEIRA CARILO
SARA DANIELLE MOREIRA LIMA

O USO DA TIBOLONA NO CLIMATÉRIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ITABUNA – BAHIA
Novembro/2023

LUANA CARLA ROSA DOS SANTOS CEUTA
MILENE DE OLIVEIRA CARILO
SARA DANIELLE MOREIRA LIMA

O USO DA TIBOLONA NO CLIMATÉRIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de médico/a pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna, sob a orientação do Professor: Sales Silva Nascimento e coorientação do Professor: Luciano Tourinho.

ITABUNA – BAHIA
Novembro/2023

C423u Ceuta, Luana Carla Rosa dos Santos

O uso da tibolona no climatério: uma revisão integrativa /Luana Carla Rosa dos Santos Ceuta, Milene de Oliveira Carilo, Sara Danielle Moreira Lima. – Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna- Ba, 2024.
24f.

Trabalho de Conclusão do Curso de Bacharelado em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-Ba, sob a orientação do Prof.º Sales Silva Nascimento e coorientação do Prof.º Luciano de Oliveira Souza Tourinho.

1.Tibolona 2.Climatério 3. Menopausa 4.Terapia hormonal I.Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-Ba II. Título

CDU-618

Biblioteca Dr.^a Maria Odília Teixeira
Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária
Micheline Queiroz Rocha CRB 5/2083

CARILO, Milene. CEUTA, Luana. LIMA, Sara. **O uso da tibolona no climatério: uma revisão integrativa.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de médico/a pela Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna, sob a orientação do Professor Sales Nascimento. Itabuna: Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna, 2023.

FOLHA DE APROVAÇÃO

O USO DA TIBOLONA NO CLIMATÉRIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

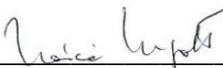
LUANA CARLA ROSA DOS SANTOS CEUTA, MILENE DE OLIVEIRA CARILO,
SARA DANIELLE MOREIRA LIMA

Aprovado em 18 de dezembro de 2023

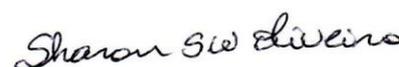
BANCA EXAMINADORA



Dr. Luciano de Oliveira Souza Tourinho
Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna



Me. Mércia Margotto
Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna



Dr.^a Sharon Shyrley Weyll Oliveira
Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

AGRADECIMENTOS

Somos gratas a Deus por seu amor e sua bondade em nossas vidas, que além de sustentar a nossa existência, também concede a ela propósito de cuidar com responsabilidade e humanidade do nosso próximo, conscientes de sua dignidade e de seu valor diante d'Ele. É por esse propósito que dedicamos nossas horas de estudo e de dedicação durante nossa formação acadêmica, algumas delas estão materializadas nesse trabalho.

Somos gratas as nossas famílias e a todos aqueles a quem amamos e dividimos essa jornada. Vocês trazem beleza e alegria para nossas vidas.

Por fim, agradecemos a orientação e apoio do nosso professor Sales Nascimento, verdadeiro exemplo de médico para nós, e do nosso professor Luciano Tourinho, referência de integridade em tudo que faz.

“Mulher é desdobrável. Eu sou.”

(Adélia Prado)

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Fluxograma do processo de elegibilidade dos artigos. Autoria própria.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – “Diretrizes sobre administração de tibolona: quando preferir a tibolona à MHT”

Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019 Jan 2;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551. PMID: 30636965; PMCID: PMC6317580.

Tabela 02 – Relação dos estudos utilizados no trabalho de acordo com o título, autoria, metodologia e conclusão. Autoria própria.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABREV.

- TB: tibolona
- TRH: terapia de reposição hormonal
- IAM: infarto agudo do miocárdio
- AVE: acidente vascular encefálico
- QV: qualidade de vida
- SHBG: globulina de ligação ao hormônio sexual
- E2: estradiol
- DMO: densidade mineral óssea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO
2 MATERIAIS E MÉTODOS / METODOLOGIA
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO
4 CONCLUSÃO
REFERÊNCIAS
ANEXO - Análise de Plágio (CopySpider)

O uso da tibolona no climatério: uma revisão integrativa

The use of tibolone in menopause: an integrative review

CARILO, Milene¹

CEUTA, Luana Carla²

LIMA, Sara Danielle³

NASCIMENTO, Sales Silva⁴

RESUMO

Introdução. A tibolona é um medicamento com uma variedade de efeitos em diferentes tecidos, devido à sua estrutura e farmacocinética distintas. Sua capacidade de influenciar a síntese e o metabolismo das hormonas sexuais endógenas torna-a uma opção notável para o tratamento dos sintomas menopáusicos. **Objetivos.** Realizar uma revisão bibliográfica quanto ao uso da tibolona no climatério, seus benefícios e seus riscos. **Justificativa.** A fim de fornecer embasamento teórico para que profissionais médicos conheçam e considerem a tibolona como uma possibilidade de tratamento para a melhora da qualidade de suas pacientes climatéricas. **Metodologia.** Revisão Integrativa de Literatura feita com amostragem retirada das bases de dados: Google Acadêmico, LILACS, Scielo, Medline, Pubmed e Uptodate, com trabalhos produzidos no intervalo de 2010 e 2023. **Resultados e discussão.** Foram encontrados 21 artigos que atenderam os critérios de inclusão para a discussão. Observou-se achados divergentes sobre a influência da tibolona no câncer de mama, ao passo que o uso da TB foi associado a um aumento do risco de câncer de ovário e endométrio sobretudo em tumores sensíveis a hormônios. A tibolona demonstrou ser eficaz na proteção contra a perda de densidade mineral óssea em mulheres climatéricas. Em relação aos sintomas vasomotores, não houve consenso, apesar da comprovação de que a TB é menos eficaz que a TRH combinada e mais eficaz que o placebo. A TB demonstrou ser capaz de diminuir significativamente os níveis da lipoproteína (a) e é indicada para o tratamento de sintomas geniturinários, como a atrofia vaginal. Além disso, age potencializando a libido, que em relação ao estrogênio combinado, os efeitos da TB mostraram-se superiores, bem como no aumento do interesse sexual e da capacidade de realizar desejos e fantasias sexuais. A tibolona têm potencial terapêutico em proteger o cérebro contra doenças neurodegenerativas e na melhora do humor e qualidade de vida. Porém, o ganho de peso foi um dos efeitos colaterais relatados em pacientes que fazem tratamento com a TB. **Conclusão.** A tibolona parece desempenhar um papel importante no manejo dos sintomas do climatério, mas ainda é necessário um entendimento mais aprofundado de suas repercussões em diferentes sistemas do corpo e sua relação com possíveis riscos, especialmente em tratamentos de longo prazo.

Palavras-chave: Tibolona. Climatério. Menopausa. Terapia Hormonal

¹ Graduando em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

² Graduando em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

³ Graduando em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

⁴ Titulação. Professor orientador. Docente do Curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

ABSTRACT

Introduction. Tibolone is a medication with a variety of effects on different tissues, due to its unique structure and pharmacokinetics. Its ability to influence the synthesis and metabolism of endogenous sex hormones makes it a notable option for the treatment of menopausal symptoms. **Objectives.** To conduct a bibliographic review on the use of tibolone in climacteric, its benefits, and risks. **Justification.** In order to provide a theoretical basis for medical professionals to know and consider tibolone as a treatment option for improving the quality of life of their climacteric patients. **Methodology.** An Integrative Literature Review was conducted using samples from databases: Google Scholar, LILACS, Scielo, Medline, Pubmed, and Uptodate, with works produced between 2010 and 2023. **Results and Discussion.** Twenty-one articles meeting the inclusion criteria for the discussion were found. Divergent findings were observed on the influence of tibolone on breast cancer, while the use of TB was associated with an increased risk of ovarian and endometrial cancer, especially in hormone-sensitive tumors. Tibolone proved effective in protecting against the loss of bone mineral density in climacteric women. Regarding vasomotor symptoms, there was no consensus, despite evidence that TB is less effective than combined HRT and more effective than placebo. TB significantly reduced levels of lipoprotein (a) and is indicated for the treatment of genitourinary symptoms, such as vaginal atrophy. Moreover, it acts by enhancing libido, with the effects of TB proving superior to combined estrogen, as well as in increasing sexual interest and the ability to fulfill sexual desires and fantasies. Tibolone has therapeutic potential in protecting the brain against neurodegenerative diseases and in improving mood and quality of life. However, weight gain was one of the side effects reported in patients treated with TB. **Conclusion.** Tibolone appears to play an important role in managing climacteric symptoms, but a deeper understanding of its repercussions on different body systems and its relationship with potential risks, especially in long-term treatments, is still needed.

Keywords: Tibolone. Climacteric. Menopause. Hormone Therapy

1 INTRODUÇÃO

O climatério é definido pela Organização Mundial da Saúde como uma fase biológica e inevitável da vida da mulher de transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo, dividido em duas fases, pré e pós menopausa (OMS, 2022). A menopausa, causada pela falência fisiológica da atividade ovariana, ocorre em torno dos 40 a 50 anos de idade e equivale à data da última menstruação com diagnóstico retrospectivo, ou seja, é feito após 12 meses de amenorreia. Pode ser natural ou artificial (iatrogênica), precoce (antes dos 40 anos) ou tardia (após os 55 anos) (GUSSO, 2018).

As principais alterações hormonais que marcam essa fase são: produção mínima de estradiol no ovário (nível < 15pg/ml no pós-menopausa), ausência de síntese de progesterona e diminuição da produção dos esteróides androgênicos (testosterona e androstenediona), e geram repercussões biológicas e clínicas na mulher em graus variados, levando em conta fatores genéticos, estilo de vida e comorbidades prévias. Nesse sentido, o hipoestrogenismo pode resultar em sintomas vasomotores (fogachos), atrofia vulvovaginal (síndrome geniturinária), distúrbios do sono, perda de massa óssea, tendência a aumento de peso e da gordura abdominal, aumento do risco cardiovascular e irritabilidade (FEBRASGO, 2018).

A terapia de reposição hormonal (TRH) é considerada o tratamento de primeira linha no climatério para mulheres sintomáticas com menos de 60 anos e com menos de 10 anos de menopausa, justamente por repor o estrogênio, e é feita em conjunto com a progesterona em mulheres que possuem útero, para prevenir a proliferação endometrial estimulada pelo estradiol. Pode ser administrada por via oral ou transdérmica, com ação sistêmica, visando a melhora das queixas vasomotoras (fogachos), prevenção da osteoporose e diminuição do risco cardiovascular, como também pelas vias tópica e vaginal, por meio de cremes, comprimidos, supositórios e anéis com estrogênio em baixas doses para ação local, que dispensa a oposição com a progesterona, preferível quando a mulher apresenta apenas a síndrome geniturinária. (VILAR,2020)

Entretanto, a TRH não é isenta de risco e, por isso, contraindicada de forma absoluta na presença das seguintes condições clínicas e patológicas: “insuficiência hepática aguda ou grave; tromboembolismo agudo; tromboembolismo pulmonar prévio ou trombose idiopática; porfíria cutânea tardia; sangramento vaginal não diagnosticado; deficiência das proteínas C, S ou antitrombina; história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM) e/ou acidente vascular encefálico (AVE); câncer de mama ou de endométrio atual ou pregresso”. (VILAR,2020)

Em vista disso, surgem novas possibilidades terapêuticas que contemplem mulheres que não optaram pela TRH convencional, mas que possuem prejuízos em sua qualidade de vida pela presença dos sintomas supracitados. Nesse contexto, a tibolona, um esteróide sintético, possui propriedades seletivas para diferentes tecidos. Uma vez metabolizada em seus 3 α - e 3 β -hidroximetabólitos e no isômero $\Delta 4$, ela pode interagir tanto com o receptor ER- α , desencadeando efeitos estrogênicos, quanto com os receptores de progesterona e andrógeno, atuando em caráter androgênico-progestagênio. Em muitos países europeus, a tibolona é

prescrita como uma alternativa eficaz à TRH contínua. (Saeideh Z, Raziye M, Soghrat F., 2010)

A tibolona é um medicamento com uma variedade de efeitos em diferentes tecidos, devido à sua estrutura e farmacocinética distintas. Sua capacidade de influenciar a síntese e o metabolismo das hormonas sexuais endógenas torna-a uma opção notável para o tratamento dos sintomas menopáusicos e prevenção da perda óssea. Após a administração oral, ela é rapidamente metabolizada no trato gastrointestinal e no fígado, degradando-se em metabólitos com propriedades estrogênicas e progestogênicas/androgênicas. Dessa dose, cerca de 80%, circula como uma forma inativa e, nos tecidos, é convertida em moléculas estrogênicas ativas. (Castrejón-Delgado L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Garduño-Espinosa J, Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA, 2021) Ela é indicada nas seguintes ocasiões:

Tabela 01 – “Diretrizes sobre administração de tibolona: quando preferir a tibolona à MHT”

<p>Mulheres na pós-menopausa com síndrome do climatério agudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor apetite sexual ou disfunção sexual • Mudanças de humor • Perda óssea acelerada (prevenção da osteoporose durante o início do período pós-menopausa) • Anamnese de mastalgia pré-menopausa e tensão mamária • Alta densidade mamária • Miomas • Problemas urogenitais
<p>Transferência de TRH para tibolona</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mastalgia ou tensão mamária • Aumento da densidade mamária com necessidade de repetir a mamografia ou quando a mamografia está ilegível • Mudanças de humor • Distúrbios de apetência sexual • Sangramento irregular sem achado histopatológico
<p>Mulheres sem síndrome do climatério agudo com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apetência sexual reduzida • Mudanças de humor • Osteopenia

Mulheres mais jovens – uso possível

- Insuficiência ovariana prematura – com disfunção sexual e alterações de humor
- Terapia complementar de longo prazo com agonistas hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)

* Fonte: Fait T. **Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice**. *Drugs Context*. 2019 Jan 2; 8:212551. doi: 10.7573/dic.212551. PMID: 30636965; PMCID: PMC6317580.

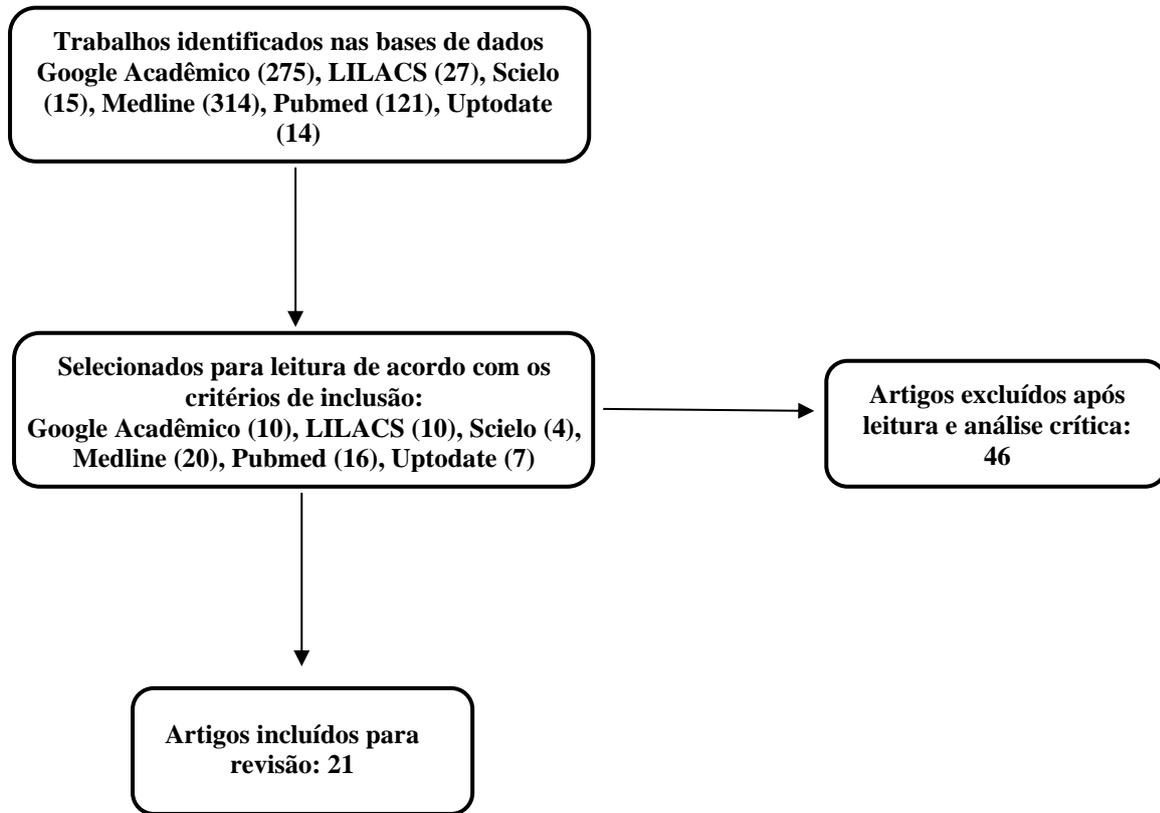
Com o objetivo de fornecer embasamento teórico para que profissionais médicos conheçam e considerem a tibolona como uma possibilidade de tratamento para a melhora da qualidade de suas pacientes climatéricas, o presente estudo corresponde a uma revisão bibliográfica quanto ao uso da tibolona no climatério, seus benefícios e seus riscos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura feita a partir da pergunta norteadora: “quais os riscos e os benefícios no uso da tibolona no climatério?”. A amostragem da literatura foi retirada das bases de dados: Google Acadêmico, LILACS, Scielo, Medline, Pubmed e Uptodate, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: ano de publicação de 2010-2023, idioma português, inglês e espanhol, texto gratuito disponível na íntegra e contendo informações correspondentes a pergunta norteadora. Para isso foram utilizados os descritores em saúde: “climatério”, “menopausa”, “tibolona”, “terapia hormonal”.

O levantamento dos artigos elegíveis foi realizado por 3 pesquisadoras no período de agosto a outubro de 2023, no qual foram encontrados 67 artigos, que após leitura e análise crítica, foram obtidos para o presente trabalho 21 artigos, de acordo com o fluxograma a seguir:

Figura 1: Fluxograma do processo de elegibilidade dos artigos. Autoria própria.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 21 artigos que atenderam a todos os critérios propostos, corresponderam a pergunta norteadora do trabalho e foram incluídos para discussão, de acordo com a tabela abaixo:

Título	Autoria/Ano	Metodologia	Conclusão
Estudo dos efeitos do Tribulus terrestris e da tibolona em mulheres com disfunção do desejo sexual após a menopausa	GUAZZELLI, Renata Mello et al (2014)	Estudo prospectivo, randomizado realizado com 66 mulheres após a menopausa com disfunção do desejo sexual. As mulheres foram divididas em três grupos: Grupo Controle (n= 20) placebo/VO; Grupo Tribulus (n= 22) 750 mg/VO/dia; e o Grupo Tibolona (n= 24) 1, 25 mg/VO/dia. Como parâmetro de avaliação foi utilizado Quociente Sexual-Versão Feminina (QS-F), aplicado antes e após 90 dias de tratamento.	O Tribulus terrestris e a Tibolona apresentaram resposta favorável no tratamento de mulheres com disfunção do desejo sexual após a menopausa.

Eficacia y seguridad de la tibolona, en mujeres posmenopáusicas: revisión sistemática de la literatura	ESPITIA DE LA HOZ, Franklin José (2022)	Busca sistemática na literatura médica utilizando as seguintes bases de dados: Medline via PubMed, Central, CINAHL, entre outras. A busca limitou-se a ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões bibliográficas, que tinham o texto completo disponível, em inglês e espanhol; publicados entre 1980 e 2021. Os resultados avaliados incluíram alívio da síndrome do climatério, melhora na atividade e gratificação sexual, taxa de câncer de mama e eventos adversos.	A tibolona tem eficácia semelhante para melhorar a síndrome vasomotora com outros comparadores, com vantagens sobre os estrogênios na melhora da atividade sexual e da gratificação: e sobre as combinações de 17 beta-estradiol 2 mg / acetato de noretisterona 1 mg e estradiol transdérmico e em eventos adversos.
Preparativos para terapia hormonal na menopausa	Kathryn A Martin, Robert L Barbieri (2023)	Revisão das preparações de estrogênio e progesterona disponíveis, bem como outros tipos de preparações hormonais. Uma visão geral dos riscos e benefícios da TH, tratamento dos sintomas da menopausa com TH (incluindo a escolha da terapia), opções de tratamento complementar e não hormonal e o uso de estrogênio em mulheres com menopausa precoce (insuficiência ovariana primária [POI]) são revisados separadamente.	A tibolona reduz os sintomas vasomotores (embora menos que o estrogênio), melhora a densidade óssea e pode ter um efeito modesto nos sintomas de disfunção sexual. Por outro lado, a tibolona aumenta o risco de recorrência em mulheres com história de cancro da mama e pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral em mulheres com mais de 60 anos.
Overview of sexual dysfunction in females: Management	Jan L. Shifren (2023)	Evidências clínicas- UpToDate.	A tibolona parece ser mais eficaz que a terapia com estrogênio/progestógeno para tratamento da disfunção sexual em mulheres na pós-menopausa.
Tibolone (United States: Not available): Drug information - Tibolona	IN, Lexicomp. (2023)	Drug information - UpToDate	Sintomas vasomotores associados à menopausa: Mulheres: Oral: 2,5 mg uma vez ao dia; dose máxima: 2,5 mg/dia. Iniciar ≥ 1 ano após a menopausa natural ou

			imediatamente em mulheres com menopausa cirúrgica ou naquelas em tratamento com análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).
Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women	Harold N Rosen (2023)	Evidências clínicas- UpToDate.	A tibolona melhora a DMO em mulheres mais velhas na pós-menopausa com osteoporose estabelecida e previne a perda óssea em mulheres na pós-menopausa precoce sem osteoporose. A tibolona também reduz o risco de fratura vertebral.
Ação da Tibolona sobre o parênquima mamário	Silva, Maria Angélica Guzmán; Pollastri, Carlos Eduardo; Andrade, Gabriela Monteiro; Pantaleão, José Augusto Soares; Silva, Ivanisia de Hugo (2010)	Revisão sistematizada que objetiva discorrer sobre o metabolismo da tibolona e sua ação no parênquima mamário, perante as discordâncias sobre a sua participação aumentando o risco de câncer de mama, bem como sobre a proposta de sua utilização terapêutica em pacientes portadoras de câncer mamário.	A tibolona tem um mecanismo de ação não proliferativo no parênquima mamário, por seu estímulo à SULT, desviando os estrogênios ativos naturais para sua forma sulfatada e inativa. Existe, com isso, estímulo da apoptose e inibição da proliferação celular no parênquima mamário, diminuindo a sensibilidade/ dor e a densidade mamária. Embora não esteja bem definida sua relação com câncer de mama, há um consenso de que a tibolona é uma valiosa opção de tratamento das mulheres com queixas na menopausa. Entretanto, as contraindicações ao uso de tibolona devem ainda ser as mesmas estabelecidas para EPT/ET. Mais estudos são

			necessários para se chegar a uma conclusão definitiva
Menopausal hot flashes	Richard J Santen, MD Charles L Loprinzi, MD Robert F Casper (2023)	Evidências clínicas- UpToDate.	Não recomendamos o uso rotineiro de tibolona para o tratamento das ondas de calor.
Tibolone Effectiveness and Incidence of Adverse Effects in Postmenopausal Women. Quasi Experimental Study in Armenia, Colombia, 2012-2015	Franklin José Espitia De La Hoz (2021)	Estudo quase experimental, antes-depois; em 127 mulheres na pós-menopausa com mais de 40 anos, com sintomas climatéricos e última menstruação pelo menos 2 anos antes de entrar no estudo, com parceiro estável. Em uma clínica universitária privada na Armênia (Quindío), Colômbia, entre 2012 e 2015. Foram utilizados como instrumentos a Escala de Avaliação da Menopausa da Escala de Qualidade de Vida (MRS) e o Índice de Função Sexual Feminina (IFSF). Foi realizada amostragem aleatória simples. Foi utilizado o programa Stata® 16.1.	A tibolona tem eficácia positiva no tratamento dos sintomas da menopausa, reduzindo tanto a quantidade quanto a gravidade dos mesmos; associada a uma clara melhora na função sexual, com efeitos adversos leves, toleráveis e transitórios.
Calidad de vida en posmenopáusicas tratadas con tibolona	A. Contreras, M. Fernández, L. Labarca., JUNBMG (2018)	Pesquisa comparativa e aplicada, de desenho não experimental e prospectivo, que incluiu uma amostra de 100 pacientes na pós-menopausa, avaliadas antes e após 6 e 12 meses de terapia de reposição hormonal com Tibolona oral (2,5 mg/dia). Questionário Menopause Rating Scale (MRS).	A terapia de reposição hormonal com Tibolona melhora a QV de pacientes na pós-menopausa em todas as suas dimensões, principalmente na redução dos sintomas somáticos. Palavras-chave: qualidade de vida, menopausa, terapia de reposição hormonal, tibolona.
Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women.	Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri	Em outubro de 2015, foi pesquisado no Registro Especializado do Grupo de Ginecologia e Fertilidade (CGF), o Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL), MEDLINE, Embase e PsycINFO (desde o início), o Índice Cumulativo de Literatura de Enfermagem e Saúde Aliada (CINAHL) e clinictrials.gov, os desfechos primários foram sintomas vasomotores, sangramento vaginal não programado e eventos adversos de longo prazo.	Evidências de qualidade moderada sugerem que a tibolona é mais eficaz que o placebo, mas menos eficaz que a TH na redução dos sintomas vasomotores da menopausa, e que a tibolona está associada a uma taxa mais elevada de sangramento não

	E. (2016)		programado do que o placebo, mas com uma taxa mais baixa do que a HT. com placebo, a tibolona aumenta as taxas de recidiva do cancro da mama em mulheres com história de cancro da mama e pode aumentar as taxas de AVC em mulheres com mais de 60 anos de idade. Nenhuma evidência indica que a tibolona aumente o risco de outros eventos adversos a longo prazo, ou que seja diferente da TH no que diz respeito à segurança a longo prazo.
Tibolone decreases Lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients.	Kotani K, Sahebkar A, Serban C, Andrica F, Toth PP, Jones SR, Kostner K, Blaha MJ, Martin S, Rysz J, Glasser S, Ray KK, Watts GF, Mikhailidis DP, Banach M (2015)	A pesquisa incluiu PUBMED, Web of Science, Scopus e Google Scholar (até 31 de janeiro de 2015) para identificar estudos clínicos controlados que investigassem os efeitos do tratamento oral com tibolona nos níveis de Lp(a) em mulheres na pós-menopausa. A meta-regressão de efeitos aleatórios foi realizada utilizando o método de máxima verossimilhança irrestrita para a associação entre a diferença de média ponderada calculada (DMP) e potenciais moderadores.	Esta meta-análise mostra que o tratamento oral com tibolona reduz significativamente os níveis circulantes de Lp(a) em mulheres na pós-menopausa. Mais estudos são necessários para explorar o mecanismo deste efeito e o valor potencial e o lugar da tibolona ou dos seus análogos no tratamento da Lp(a) elevada em indivíduos com risco de DCV.
Effects of Tibolone on the Central Nervous System: Clinical and Experimental Approaches.	Pinto-Almazán R, Segura-Uribe JJ, Farfán-García ED, Guerra-Araiza C. (2017)	Este manuscrito incluiu a busca de ensaios clínicos controlados nas bases MEDLINE (via PubMed), LILACS (via BIREME), Ovid Global Health, SCOPUS, Scielo e PsycINFO (ProQuest Research Library). A restrição de idioma foi aplicada ao inglês. Todas as buscas foram realizadas de 1990 a setembro de 2016 e incluíram o vocabulário controlado indexado nas bases de dados, bem como	O TIB tem efeitos neuroprotetores que poderiam prevenir algumas doenças neurodegenerativas. Portanto, o TIB pode ser considerado um medicamento neuroprotetor

		<p>palavras-chave. Os termos utilizados no Medical Subject Heading (MeSH) foram “Tibolone”; “ondas de calor”; “Afetos”; "Libido"; "Memória"; “Déficits Cognitivos”; e “Sistema Nervoso Central”. Para os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os termos utilizados foram “Hot Flashes”; “Afeto”; "Libido"; "Memória"; “Distúrbios Neurocognitivos”; e “Sistema Nervoso Central”. O operador booleano “AND” foi utilizado para realizar uma ampla gama de combinações em bases de dados e encontrar todos os estudos relevantes. Este manuscrito também incluiu estudos experimentais obtidos com os termos MeSH “Tibolone” AND “Brain”.</p>	<p>com a maioria das características desejáveis.</p>
<p>Non-conventional hormone therapy - Tissue-specific Tibolone- Caution.</p>	<p>Potdar J. (2010)</p>	<p>Cinquenta pacientes que receberam Tibolona foram estudados quanto à indicação da terapia com Tibolona, distribuição etária, duração da terapia e efeitos colaterais.</p>	<p>A tibolona, quando usada para tratamento dos sintomas da menopausa, deve ser administrada por menos de 4 anos e o acompanhamento regular com mamografia é obrigatório.</p>
<p>Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice.</p>	<p>Fait T. (2019)</p>	<p>O artigo não apresentou metodologia.</p>	<p>A terapia hormonal da menopausa ainda continua sendo uma modalidade terapêutica dominante na medicina climatérica. A principal habilidade médica é a capacidade de escolher a preparação ideal de THM para um determinado paciente. Essa escolha é baseada na compreensão dos vários efeitos clínicos e metabólicos da THM, dependendo da composição, dosagem e método de aplicação.</p>
<p>A Comparative Study of CEE,</p>	<p>Gupta B, Mittal P, Khuteta R,</p>	<p>Cem pacientes com menopausa cirúrgica foram incluídas neste estudo: 25 das quais não foram</p>	<p>CEE, Tibolona e DHEA são muito eficazes no alívio dos</p>

<p>Tibolone, and DHEA as Hormone Replacement Therapy for Surgical Menopause.</p>	<p>Bhargava A. (2013)</p>	<p>tratadas com nenhuma TRH, 25 foram tratadas com 0,625 mg de CEE, 25 foram tratadas com 2,5 mg de tibolona e 25 foram tratadas com 25 mg de tibolona. DHEA por 1 ano, e os resultados foram analisados estatisticamente quanto à eficácia do medicamento e efeitos colaterais nos períodos de acompanhamento de 1, 6 e 12 meses.</p>	<p>sintomas climatéricos. O CEE tem efeitos benéficos sobre os lipídios e os ossos e é um medicamento de baixo custo, mas frequentemente causa efeitos colaterais. A tibolona oferece efeitos androgênicos benéficos no humor e na libido, com menos efeitos colaterais, mas é um medicamento caro. DHEA mostra efeitos positivos nos sintomas psicológicos. No entanto, seu custo e efeitos colaterais androgênicos limitam seu uso como TRH de longo prazo.</p>
<p>Comparison of the Efficacy of Tibolone and Transdermal Estrogen in Treating Menopausal Symptoms in Postmenopausal Women.</p>	<p>Kim HK, Jeon SH, Ryu KJ, Kim T, Park H. (2019)</p>	<p>No geral, 26 mulheres consumiram tibolona por via oral e 31 mulheres receberam gel transdérmico de estrogênio misturado com progestagênio. A escala de avaliação da menopausa (MRS) foi usada para avaliar os sintomas da menopausa na primeira consulta ambulatorial e 6 meses depois.</p>	<p>Ambas as opções terapêuticas melhoraram os sintomas da menopausa dentro de 6 meses de uso. No entanto, o estrogênio transdérmico pareceu ser mais eficaz na prevenção do ganho de peso em mulheres na menopausa do que a tibolona.</p>
<p>Comparing the effects of continuous hormone replacement therapy and tibolone on the genital tract of menopausal women; a randomized controlled trial.</p>	<p>Saeideh Z, Raziye M, Soghrat F. (2010)</p>	<p>Um total de 150 mulheres saudáveis no período pós-menopausa foram inscritas aleatoriamente neste ensaio clínico controlado. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em três grupos e acompanhados por seis meses. As primeiras 50 mulheres receberam 2,5 mg de tibolona mais um comprimido de Cal+D (500 mg de cálcio e 200 UI de vitamina D) diariamente, as segundas 50 mulheres receberam 0,625 mg de estrogênio equino conjugado e 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (CEE/MPA) mais um Cal+ D diariamente, e os 50 restantes receberam apenas um comprimido de Cal+D</p>	<p>A tibolona pode servir como uma escolha apropriada para TRH, pois apresenta baixas taxas de episódios de sangramento/spotting vaginal e alta taxa de aceitação em mulheres na pós-menopausa.</p>

		por dia e serviram como grupo de controle. Os sintomas foram registrados por meio de questionário que avaliou sangramento ou spotting vaginal, ressecamento vaginal e intenção de continuar com os medicamentos. O valor da maturação vaginal foi avaliado através do exame de esfregaços vaginais antes e depois do tratamento. Os resultados dos três grupos foram analisados por métodos estatísticos.	
Effect of Tibolone on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis.	Castrejón-Delgado L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Garduño-Espinosa J, Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA. (2021)	Uma pesquisa sistemática da literatura foi realizada nas bases de dados Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, ScienceDirect, Scopus, Epistemonikos, Lilacs, SciELO, IMBIOMED e Medigraphic. Além disso, foi realizada uma pesquisa na literatura cinzenta em resumos de conferências ScienceDirect, artigos de conferências Scopus, Proquest e TESIUNAM. As buscas foram realizadas em julho de 2020. Na busca não restringimos o idioma e limitou-se a estudos em humanos. A estratégia de busca foi construída utilizando os seguintes termos e palavras-chave MeSH: “tibolona”, “densidade óssea”, “osso”, “osteoporose” ou “osteoporose pós-menopausa”. A estratégia foi adaptada para cada uma das bases de dados.	A presente meta-análise fornece dados quantitativos de melhora da tibolona na variação percentual da DMO e não demonstra nenhuma diferença com a terapia com estrogênio. A evidência de qualidade não era clara ou apresentava um sério risco de viés; além disso, foi demonstrado que a tibolona apresenta menos eventos adversos do que a terapia com estrogênio.
Tibolona e risco de câncer ginecológico sensível a hormônios	Løkkegaard, Ellen Christine Leth; Mørch, Lina Steinrud. (2018)	O Estudo Dinamarquês de Registro de Hormônios Sexuais é uma coorte nacional de mulheres dinamarquesas que mescla informações de registros dinamarqueses nacionais usando os números de identificação pessoal dos participantes como identificadores principais: (1) o Registro Nacional de Estatísticas de Medicamentos (Registro Nacional de Prescrição) (2) o Registro Dinamarquês Registro de Câncer (3) o Registro de Patologia (4) o Registro Nacional de Pacientes Dinamarquês e (5) Estatísticas da Dinamarca. O estudo foi descrito em publicações anteriores.	A tibolona está associada a um risco aumentado de cancro do ovário e do endométrio em geral; e aumenta com o aumento da duração do uso. Particularmente, as associações mais fortes encontradas com o risco dos tipos de tumores histológicos considerados mais sensíveis aos hormônios (ou seja, tumores serosos do ovário e tumores endometriais do Tipo I) parecem indicar uma relação

			causal.
Efeitos da tibolona sobre o parênquima mamário: estudo experimental	Marques, Luciana De Oliveira; Collaço, Luiz Martins; Pizzatto, Larson Reichembach; Marcondes, Beatriz Badinhani Mota. (2015)	Foram utilizadas 60 ratas Wistar adultas e virgens, submetidas à ooforectomia. Após 21 dias de pós-operatório (PO), confirmado o hipostrogenismo, os animais foram divididos aleatoriamente em 6 grupos tibolona 1 (n=10) recebeu tibolona 1 mg/dia por 23 dias, tibolona 2 (n=10), por 59 dias, tibolona 3 (n=10), por 118 dias; os subgrupos controle 1 (n=8), controle 2 (n=7) e controle 3 (n=10) receberam a água destilada por 23, 59 e 118 dias, respectivamente. Após o tratamento, foram ressecados seis pares de mamas, destinados à análise histológica pela coloração de hematoxilina e eosina (HE); o procedimento seguiu de eutanásia. Os parâmetros histológicos avaliados foram hiperplasia epitelial e atividade secretora (AS). As variáveis foram submetidas à análise estatística, adotando-se como significante $p < 0,05$.	Não foi verificada relação entre as alterações histológicas e a terapêutica com tibolona em curto, médio e longo prazo.

Tabela 02 – Relação dos estudos utilizados no trabalho de acordo com o título, autoria, metodologia e conclusão.

Os estudos selecionados foram organizados para discussão de acordo com seu tema central e levando em conta suas abordagens em relação as principais repercussões do climatério na saúde e bem-estar da mulher assim especificados: Tibolona e câncer de mama; Tibolona e cânceres ginecológicos; Tibolona e saúde óssea; Tibolona e sintomas vasomotores; Tibolona e perfil lipídico ou cardiovascular; Tibolona e síndrome geniturinária; Tibolona e bem-estar (libido, efeitos neuropsicológicos e qualidade de vida). Essa categorização serve unicamente para fins didáticos, já que os resultados descritos se sobrepõem.

3.1 Tibolona e câncer de mama

Ao atuar no parênquima mamário, a tibolona age através da inibição da enzima sulfatase com conseqüente inibição da conversão do sulfato de estrogênio em estrogênio, exercendo um efeito contrário aos do estrogênio no tecido mamário. (POTDAR, 2010; SILVA et al., 2010; MARQUES et al., 2015). No que diz respeito a inibição da aromatase, no estudo (POTDAR, 2010) houve a correlação da falta de supressão da aromatase pela tibolona com o aumento do risco de câncer de mama, especialmente quando a duração do tratamento ocorre

por mais de cinco anos. Porém (MARQUES et al., 2015), verificou um resultado oposto a este, afirmando que já foi relatado a ação antagonista dos hidroximetabólitos da TB sobre os receptores de estrogênio associado a inibição da aromatase no parênquima mamário. Indo mais adiante, a medicação em questão vem sendo associada a uma redução da taxa de proliferação das células epiteliais mamárias e ao estímulo de apoptose de células tumorais. (SILVA et al., 2010; MARQUES et al., 2015). Mas em mulheres com histórico pessoal de câncer de mama, a tibolona pode aumentar o risco de recorrência. (FAIT, 2019; MARTIN; BARBIERE, 2023). Por fim, conclui-se que apesar de achados sugestivos de elevação do risco de câncer de mama devido a não supressão da aromatase pela tibolona, (POTDAR, 2010), outro estudo mostra que não foi verificada a relação entre as alterações histológicas mamárias e a terapêutica com tibolona em curto, médio e longo prazo. (MARQUES et al., 2015). Todavia, mesmo com a diminuição da sensibilidade e densidade mamária provocada pela tibolona, ainda se faz necessário mais estudos para uma conclusão definitiva da sua relação com o câncer de mama. (SILVA et al., 2010).

3.2 Tibolona e cânceres ginecológicos

A terapia de reposição hormonal no climatério tem sido associada ao aumento do risco de cânceres ginecológicos: de ovário e endométrio. Em relação ao câncer de ovário, o risco associa-se ao tratamento com estrogênio sem oposição com a progesterona. O risco elevado é mais observado em tumores serosos e endometrioides, em detrimento dos tumores mucinosos e de células claras, nos quais não foi identificado um risco aumentado significativo. Quando se trata de câncer de endométrio, esse risco está atrelado ao uso de estrogênio sem oposição com a progesterona e a terapia combinada sequencial, mas a terapia combinada contínua parece não oferecer riscos adicionais. Quando se trata de câncer de endométrio, esse risco está atrelado ao uso de estrogênio sem oposição com a progesterona, já que a terapia combinada contínua parece não oferecer riscos adicionais. Além disso, observa-se uma relação entre hormônios e tumores endometriais do tipo I, visto que são tumores altamente sensíveis a hormônios. Já os tumores endometriais do tipo II parecem ter um desenvolvimento menos dependente de hormônios. Diante disso, a tibolona como uma opção de substituição da TRH convencional, também tem sido associada a um risco maior de câncer de ovário e endométrio. Foi observado que esse risco é mais pronunciado em tumores ginecológicos mais sensíveis a hormônios, como é o caso dos tumores ovarianos serosos e os tumores endometriais do tipo I já citados. Em síntese, sugere-se que há uma relação casual entre o desenvolvimento desses tipos específicos de tumores e a

o uso da tibolona, principalmente, quanto maior for a duração do tratamento (LØKKEGAARD; MØRCH, 2018).

3.3 Tibolona e saúde óssea

O climatério é associado a uma diminuição da densidade mineral óssea e, em decorrência disto, leva a um aumento no risco de fraturas e da osteoporose (ALMAZÁN et al, 2017). Durante a menopausa, a perda óssea pode ser evidente tanto no osso trabecular quanto no cortical, sendo a perda no osso trabecular mais intensamente ligada ao declínio acentuado da função ovariana (DELGADO et al, 2023), visto que, os esteroides sexuais são cruciais para a manutenção da massa óssea, atuando principalmente pela inibição da reabsorção osteoclástica do osso trabecular, reduzindo assim a taxa de remodelação óssea. (DELGADO et al, 2023). A tibolona possui ações estrogênicas em determinados tecidos, em especial, o osso (POTDAR, 2010), uma vez absorvida pelo organismo, a tibolona origina metabólitos ativos que atuam nos receptores de estrogênio ósseo, e isso contribui para a preservação da estrutura óssea e para o aumento da densidade mineral óssea (DMO) (DELGADO et al, 2023). Sendo assim, a tibolona melhora a DMO em mulheres mais velhas na pós-menopausa com osteoporose estabelecida e previne a perda óssea em mulheres na pós-menopausa precoce sem osteoporose (ROSEN, 2023). Portanto, a tibolona demonstrou ser eficaz na proteção contra a perda de densidade mineral óssea em mulheres climatéricas. (DELGADO et al, 2023).

3.4 Tibolona e sintomas vasomotores

A capacidade da tibolona em agir na prevenção e na redução tanto da frequência quanto da intensidade dos sintomas vasomotores, tais como as ondas de calor e suores noturnos, já foi comprovada, demonstrando sua eficácia nesse aspecto. (POTDAR, 2010; FORMOSO et al., 2016; ALMAZÁN et al., 2017; FAIT, 2019). Formoso et al. (2016), conclui em seu estudo que a TB é menos eficaz que a TRH combinada e mais eficaz que o placebo, em relação a redução dos sintomas vasomotores. Dessa maneira, foi demonstrado que a dose de 2,5 mg/dia é a recomendada para redução significativa dos sintomas vasomotores (ALMAZÁN et al., 2017; FAIT, 2019). Em contrapartida, no estudo (SANTEN et al., 2023) o uso rotineiro da tibolona para o tratamento de ondas de calor em mulheres menopausadas não foi recomendado.

3.5 Tibolona e perfil lipídico ou cardiovascular

O climatério altera determinadas funções fisiológicas do organismo, à exemplo, do aparelho cardiovascular. (CONTRERAS et al, 2018). A lipoproteína (a), é semelhante ao LDL e, por este motivo, pode ser um coadjuvante e predispor o surgimento da aterosclerose através de processos similares, como a infiltração nas paredes vasculares e oxidação, levando a um estado de hipercoagulabilidade (aumento da formação de trombos e aterogênese). (KOTANI et al, 2015). Dessa maneira, estudos recentes revelam a tibolona sendo um possível agente redutor dos níveis de lipoproteína (a) quando administrada em doses de até 2,5 mg/dia. Principalmente, em mulheres na fase pós-menopausa, a tibolona demonstrou ser capaz de diminuir significativamente os níveis dessa lipoproteína em períodos tanto menores quanto maiores que 24 meses. (KOTANI et al, 2015).

3.6 Tibolona e síndrome geniturinária

Um dos principais processos que marcam o climatério é a síndrome geniturinária, sendo caracterizada por mudanças hormonais associadas à diminuição hormonal, e estas mudanças podem resultar em sintomas como atrofia vaginal e síndrome uretral, que por sua vez, podem afetar negativamente a experiência sexual de uma mulher. (ALMAZÁN et al, 2017). Ademais, considerando o papel fisiológico da tibolona no organismo humano, além de seu efeito sobre a libido, ela parece exercer benefícios sobre a saúde vaginal ao melhorar o fluxo sanguíneo vaginal, normalizar o índice de maturação vaginal e aliviar sintomas de vaginite atrófica (ALMAZÁN et al, 2017). Sendo assim, as evidências demonstram que a tibolona é eficaz na redução dos sintomas do climatério e da secura vaginal, bem como na melhora do humor e da função sexual. (LAHOZ, 2022). Portanto, a tibolona é indicada para o tratamento de sintomas da menopausa, atrofia vaginal, além de potencializar a libido, aliviando as manifestações clínicas ocasionadas pela diminuição hormonal na síndrome geniturinária. (SAEIDEH et al, 2010).

3.7 Tibolona e bem-estar (libido, efeitos neuropsicológicos e qualidade de vida)

As ações androgênicas da TB no fígado e no cérebro parecem ser benéficas para a melhora da libido (POTDAR, 2010). Deste modo, os efeitos benéficos da TB sobre a libido, parece advir das ações estrogênicas, androgênicas e progestogênicas que ela desencadeia sobre

os diferentes receptores hormonais, somado a sua capacidade em diminuir a globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) e consequente aumento das taxas de estradiol (E2) e testosterona livres (ALMAZÁN et al., 2017). Além disso, em relação ao estrogênio combinado, os efeitos da TB sobre a libido mostraram-se superiores. (GUPTA et al., 2012). Indo mais adiante, no que concerne o interesse sexual e a capacidade de realizar desejos e fantasias sexuais foi demonstrada a eficácia da TB. (GUAZZELLI et al., 2014). Em síntese, a tibolona promove benefícios relacionados à libido e à saúde sexual na menopausa. (POTDAR, 2010; GUPTA et al., 2012; GUAZZELLI et al., 2014; ALMAZÁN et al., 2017; KIM et al., 2019).

Estudos recentes têm investigado o potencial da tibolona como agente neuroprotetor, ou seja, um composto que pode proteger as células cerebrais da degeneração. A TB, como modulador endócrino, tem o potencial de influenciar a liberação de neurotransmissores, substâncias químicas que transmitem sinais no cérebro. Isso, por sua vez, pode influenciar a fosforilação da proteína Tau, um processo implicado na patogênese de algumas doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Ao modificar esses processos, o TB pode contribuir para uma maior plasticidade e saúde cerebral. Além disso, a tibolona possui propriedades antioxidantes, que têm potencial terapêutico em proteger o cérebro contra doenças neurodegenerativas, cuja patogênese resulta do acúmulo de espécies reativa de oxigênio. Indo mais adiante, a TB também possui efeito benéfico sobre o humor, ocasionando o aumento dos níveis cerebrais de β -endorfina, que diminuem na pós-menopausa, e são substâncias relacionadas à química do bem-estar e desempenham papel crucial na regulação do humor. (ALMAZÁN et al., 2017).

A terapia de reposição hormonal com tibolona mostrou-se altamente eficiente em aprimorar a qualidade de vida associada à saúde das mulheres menopausadas. (CONTRETRAS et al., 2018; KIM et al., 2019). Essa melhora na qualidade de vida (QV), justifica-se pela ação eficaz da TB contra os sintomas da menopausa, sobre o metabolismo ósseo, na redução do risco cardiovascular, no impacto benéfico sobre a função sexual e a função neuropsicológica, com menor efeito sobre o parênquima mamário e sem estímulo para proliferação endometrial. (CONTRETRAS et al., 2018). Outrossim, a melhoria na QV, parece estar relacionada a diminuição dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais, devido a ação androgênica da TB, o que pode resultar em efeitos benéficos no humor e na saúde sexual por conta do estímulo das b- endorfinas hipofisárias (KIM et al., 2019). Contudo, o ganho de peso é um dos efeitos colaterais relatados em pacientes que fazem tratamento com a tibolona. (POTDAR, 2010; KIM et al., 2019).

4 CONCLUSÃO

Neste estudo, foi investigada a terapia de reposição hormonal utilizando a tibolona e seus efeitos nos diferentes sistemas e tecidos corporais durante o período da menopausa. Considerando a influência da tibolona no câncer de mama, houve divergência nos estudos, já que alguns indicaram uma possível redução na proliferação e apoptose das células cancerosas, enquanto outros associaram com um maior risco de câncer de mama em pacientes com histórico pessoal da doença e, por isso, carece de investigações adicionais para conclusões mais definitivas. No que concerne à associação com os cânceres ginecológicos, a TB está associada a maior risco, principalmente em tumores sensíveis a hormônios, como os serosos e endometriais do tipo I, com a duração do tratamento diretamente relacionada a esse risco.

A redução da densidade mineral óssea no climatério é sabidamente reconhecida. Dessa maneira, o uso da tibolona se provou eficaz ao promover a melhora da densidade mineral óssea em mulheres climatéricas e em prevenir a perda óssea naquelas que estão iniciando este processo. Além disso, embora a TB tenha sido comprovada como eficaz na redução dos sintomas vasomotores da menopausa, estudos recentes levantam dúvidas sobre seu uso rotineiro. Essas pesquisas sugerem que ela pode ser menos eficaz do que outras terapias disponíveis e são necessários mais estudos para entender melhor seu papel, sua eficácia e segurança no tratamento dos sintomas vasomotores, em comparação com as outras opções terapêuticas.

A correlação entre tibolona e o perfil lipídico demonstrou, sua capacidade em reduzir de maneira expressiva os níveis de lipoproteína (a) e, decorrente disso, diminuir o aparecimento da aterosclerose e suas complicações, bem como mitigar o risco cardiovascular. Quanto à síndrome geniturinária, a TB se demonstrou eficaz no alívio dos sintomas, ao potencializar a libido, reduzir a atrofia e secura vaginal, assim como na melhora da saúde sexual e bem-estar, graças às suas propriedades androgênicas, estrogênicas e progestogênicas e por reduzir a globulina de ligação ao hormônio sexual.

Ademais, a tibolona desempenha um papel como agente neuroprotetor, impactando positivamente a função cerebral, melhorando o humor e fornecendo defesa contra doenças neurodegenerativas. No entanto, é importante notar que um possível efeito colateral pode ser o ganho de peso.

Conclui-se que a tibolona parece desempenhar um papel importante no manejo dos sintomas do climatério, mas ainda é necessário um entendimento mais aprofundado de repercussões em diferentes sistemas do corpo e sua relação com possíveis riscos, especialmente em tratamentos de longo prazo.

REFERÊNCIAS

GUSSO, Gustavo; LOPES, José MC, DIAS, Lêda C, organizadores. **Tratado de Medicina de Família e Comunidade: Princípios, Formação e Prática**. Porto Alegre: ARTMED, 2019.

FERNANDES CE, SILVA de Sá MF. **Tratado de Ginecologia FEBRASGO**. São Paulo: Elsevier; 2018.

VILAR, L. **Endocrinologia clínica**, 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

SAEIDEHS Z, RAZIYEH M, SOGHRAT F. **Comparando os efeitos da terapia de reposição hormonal contínua e da tibolona no trato genital de mulheres na menopausa; um ensaio clínico randomizado**. J Reprod Infértil, 2010.

CASTREJÓN- Delgado L, CASTELÁN-Martínez OD, CLARK P, GARDUÑO-Espinosa J, MENDOZA-Núñez VM, SÁNCHEZ-Rodríguez MA. **Efeito da tibolona na densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa: revisão sistemática e meta-análise**. Biologia (Basileia), 2021.

FAIT T. **Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice**. Drugs Context, 2019.

KIM HK, JEON SH, RYU KJ, KIM T, PARK H. **Comparison of the Efficacy of Tibolone and Transdermal Estrogen in Treating Menopausal Symptoms in Postmenopausal Women**. J Menopausal Med, 2019.

GUPTA B, MITTAL P, KHUTETA R, BHARGAVA A. **A Comparative Study of CEE, Tibolone, and DHEA as Hormone Replacement Therapy for Surgical Menopause**. J Obstet Gynaecol India, 2013.

POTDAR J. **Non-conventional hormone therapy - Tissue-specific Tibolone-Caution**. J Midlife Health, 2010.

PINTO-Almazán R, SEGURA-Uribe JJ, FARFÁN-García ED, GUERRA-Araiza C. **Effects of Tibolone on the Central Nervous System: Clinical and Experimental Approaches**. Biomed Res Int. Epub, 2017.

KOTANI K, SAHEBKAR A, SERBAN C, ANDRICA F, TOTH PP, JONES SR, KOSTNER K, BLAHA MJ, MARTIN S, RYSZ J, GLASSER S, RAY KK, WATTS GF, MIKHAILIDIS DP, BANAC M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group.

Tibolone decreases Lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients. *Atherosclerosis*, 2015.

FORMOSO G, PERRONE E, MALTONI S, BALDUZZI S, WILKINSON J, BASEVI V, MARATA AM, MAGRINI N, D'AMICO R, BASSI C, MAESTRI E. **Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women.** *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.

LØKKEGAARD, Ellen Christine Leth; MØRCH, Lina Steinrud. **Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer.** *International Journal Of Cancer*, 2018.

SILVA, Maria Angélica Guzmán; POLLASTRI, Carlos Eduardo; ANDRADE, Gabriela Monteiro; PANTALEÃO, José Augusto Soares; SILVA, Ivanisia de Hugo. **Ação da tibolona sobre o parênquima mamária.** *Femina*, Rio de Janeiro, 2010.

ESPITIA DE LA HOZ, Franklin José. **Eficácia da tibolona e incidência de efeitos adversos em mulheres na pós-menopausa. Estudo Quase Experimental na Armênia, Colômbia, 2012-2015.** *Univ. Med., Bogotá*, 2021.

ESPITIA DE LA HOZ, Franklin José. **Eficacia y seguridad de la tibolona, en mujeres posmenopáusicas: revisión sistemática de la literatura.** *Rev. Fed. Centroam. Ginecol. Obstet.*, p. 23-23, 2022.

A. CONTRERAS, M. FERNÁNDEZ, L. LABARCA., J. U. N. B. M. G. **Calidad de vida en posmenopáusicas tratadas con tibolona.** *Revista Digital de Postgrado*, 2018.

Guazzelli RM, Lima SMRR, Postigo S, Martins CPB, Yamada SS. **Estudo dos Efeitos do Tribulus terrestris e da Tibolona em mulheres com disfunção do desejo sexual após a menopausa.** *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, 2014.

MARTINI, Kathryn A; BARBIERI, Robert L. **Preparativos para terapia hormonal na menopausa.** [S. l.]: UpToDate, 2023,

SHIFREN, Jan L. **Overview of sexual dysfunction in females: Management.** [S. l.]: UpToDate, 2023.

SANTEN, Richard J et al. **Menopausal hot flashes.** [S. l.], 2023.

IN, Lexicomp. **Tibolone (United States: Not available): Drug information.** [S. l.]: UpToDate, 2023.

ROSEN, Harold N. **Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women.** [S. l.]: UpToDate, 2023.

ANEXO



Página 2 de 202

Versão do CopySpider: 2.2.2

Relatório gerado por: saradanielle.ml@gmail.com

Modo: web / normal

Arquivos	Termos comuns	Similaridade
TCC quase 100% pronto.doc X https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307937	45	0,68
TCC quase 100% pronto.doc X https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/8630764	75	0,66
TCC quase 100% pronto.doc X https://e-jmm.org/DOIx.php?id=10.6118/jmm.19205	49	0,63
TCC quase 100% pronto.doc X https://e-jmm.org/DOIx.php?id=10.6118%2Fjmm.19205	49	0,63
TCC quase 100% pronto.doc X https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6952704	49	0,61
TCC quase 100% pronto.doc X https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548180	37	0,51
TCC quase 100% pronto.doc X https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28191467	31	0,43
TCC quase 100% pronto.doc X https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30636965	13	0,19
TCC quase 100% pronto.doc X https://tecnoblog.net/responde/o-que-e-e-como-usar-o-google-academico	4	0,06
TCC quase 100% pronto.doc X https://www.drugsincontext.com	2	0,03

Arquivos com problema de download

https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/8630764/fig1	Não foi possível baixar o arquivo. É recomendável baixar o arquivo manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos). - Index 30 out of bounds for length 30
https://www.redalyc.org/journal/2310/231074803020/html	Não foi possível baixar o arquivo. É recomendável baixar o arquivo manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos). HTTP response code: 302 - Connection timed out: connect