

## 1) Câncer de mama

Em estudos experimentais com animais ou *in vitro*, a tibolona tem sido capaz de inibir a conversão de estrona em estradiol e, através deste mecanismo, inibir a proliferação celular e induzir apoptose. Além disso, alguns estudos têm demonstrado que a tibolona não se associou ao aumento da densidade mamária no exame de mamografia.<sup>41,42</sup>

Embora o *UK Million Women Study* tenha demonstrado um aumento de 45% do risco relativo para câncer de mama nas usuárias de tibolona (RR 1,45; IC 95% 1,25-1,68,  $p < 0,0001$ ), este achado não tem sido observado em outros estudos.<sup>43</sup> Pelo contrário, o estudo LIFT demonstrou uma redução do risco relativo de 68% em mulheres que utilizaram tibolona (RR 0,32; IC 95% 0,13-0,80,  $p = 0,02$ ).<sup>39</sup>

Devido à grande maioria dos estudos ter demonstrado segurança e proteção em relação ao câncer de mama, o estudo LIBERATE foi desenhado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da tibolona para o alívio de sintomas vasomotores e prevenção da osteoporose em 3.148 mulheres que já haviam apresentado câncer de mama.<sup>45</sup> Após aproximadamente 3 anos de acompanhamento, 237 (15%) das 1.156 mulheres do grupo tibolona tiveram recorrência do câncer de mama, contra somente 138 (11,4%) das 1.213 mulheres do grupo placebo (RR, 1,40; IC 95% 1,10-1,79). Por essa razão, este estudo foi interrompido 6 meses antes do previsto. Os autores concluíram que, apesar da eficácia no alívio nos sintomas vasomotores e na melhora da densidade mineral óssea, a tibolona não deve ser usada por mulheres com histórico de câncer de mama.<sup>44</sup>

39. The effects of tibolone in older postmenopausal women.

41. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy.

42. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy.

43. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.

44. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial.

45. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer.