

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde:
Ginecologia e Obstetrícia

**EFEITOS DA TERAPIA HORMONAL COM TESTOSTERONA
SOBRE IMC, PRESSÃO ARTERIAL E
PERFILLABORATORIAL EM HOMENS TRANSGÊNEROS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Indiara Velho

Porto Alegre, 2016

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde:
Ginecologia e Obstetrícia

**EFEITOS DA TERAPIA HORMONAL COM TESTOSTERONA
SOBRE IMC, PRESSÃO ARTERIAL E PERFIL
LABORATORIAL EM HOMENS TRANSGÊNEROS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Indiara Velho

Orientadora: Prof. Dra. Poli Mara Spritzer

Colaboradores: Pós-doutoranda Cintia Tusset

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2016

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre em especial ao Programa de Identidade de Gênero (PROTIG) por proporcionar minha formação.

À Profa. Dra. Poli Mara Spritzer, agradeço sua orientação, minha admiração e respeito.

À Profa. Dra. Janete Vetorazzi e Prof. Dr. Heitor Hentchel pela preceptoría e amizade.

Aos meus colegas do Serviço de Endocrinologia especialmente Fernanda Missio.

À querida amiga Cíntia Tusset, pelo carinho e amizade para a vida toda.

À minha terapeuta Angélica Guimarães, superamos mais uma etapa.

Ao meu professor da residência Roberto Zambonato, sua atenção e carinho com os pacientes me inspirou, muito obrigada por ter feito parte da minha formação médica.

À Marinha do Brasil, meus comandantes e irmãos de farda, os quais me concederam recursos necessários para a dedicação do meu estudo.

À minha família e meu amor, Inácio Cordeiro, que sempre soube me incentivar, agradeço sua compreensão desde o início.

Ao meu gato Radamés, meu companheiro em todas as horas de estudo.

E agradeço principalmente aos pacientes do PROTIG, suas histórias de vida me emocionam, todos vocês foram inesquecíveis.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	
Lista de figuras.....	
1. Introdução.....	11
2. Revisão de Literatura.....	19
3. Marco Conceitual.....	22
3.1 Terapia Hormonal Cruzada.....	22
3.2 Efeitos Esperados.....	22
3.3 Efeitos Adversos.....	28
4. Justificativa.....	25
5. Hipótese.....	26
6. Objetivo geral e específico.....	27
7. Referências bibliográficas da Introdução.....	28
8. Artigo em inglês.....	34
9. Considerações finais.....	62
10. Perspectivas futuras.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

IMC: Índice de Massa Corporal

BMI: Body Mass Index

FtM: Female to Male

MtF: Male to Female

HDL: High Density Lipoprotein

LDL: Low Density Lipoprotein

NOS: Newcastle-Ottawa Scale

IC: Intervalo de Confiança

SD: Standard Desviation

GGT: Gamaglutamil Transferase

PROTIG: Programa de Identidade de Gênero

CFM: Conselho Federal de Medicina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma PROTIG.....18

Figura 2: Fluxograma Seleção de Estudos da Revisão Sistemática.....20

LISTA DE TABELAS

Table 1: Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....59

Table 2: Características dos Artigos da Revisão Sistemática.....60

RESUMO

O transexualismo é caracterizado pelo desejo irreversível de viver e ser aceito como pertencente ao sexo oposto ao seu sexo biológico. Os transexuais masculinos (feminino para masculino) utilizam cronicamente hormônios androgênicos para promover alterações nas características sexuais secundárias compatíveis com o sexo de identidade, correspondendo à terapia hormonal cruzada. A testosterona é o principal hormônio usado na terapia hormonal cruzada desta população. Embora seja considerada segura, quando utilizada em doses adequadas, poucos estudos estão disponíveis na literatura a respeito dos efeitos da testosterona nessa população específica, além de incluir tamanhos amostrais pequenos.

Assim, os objetivos desta dissertação foram os de revisar de forma sistemática a literatura a respeito dos efeitos do tratamento com testosterona sobre o perfil clínico, metabólico, hematológico, lipídico e hepático de indivíduos transexuais masculinos.

Nesta revisão sistemática e meta-análise, buscaram-se estudos publicados até maio de 2016 nas bases de dados Medline (PUBMED) and EMBASE. Foram incluídos estudos que relatassem intervenções com qualquer dose de testosterona e que apresentassem dados comparando variáveis clínicas e metabólicas antes e depois do tratamento. Para a meta-análise, somente artigos que tivessem analisado os efeitos do tratamento com undecanoato de testosterona por 12 meses foram incluídos. Desta forma, o tamanho do efeito foi calculado como alteração em 12 meses em relação ao valor médio basal.

A busca resultou em 391 artigos potencialmente elegíveis. Destes, 13 alcançaram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão sistemática. Três foram elegíveis para a meta-análise. A qualidade destes estudos de acordo com a escala de Newcastle-Ottawa Scale foi boa. O tratamento com undecanoato de testosterona promoveu um significativo aumento nos níveis séricos de testosterona (tamanho do efeito 6.18, IC 95%: 4.59 à 7.76),

hematócrito(4.80, IC95%: 4.06 à 5.54), hemoglobina(1.54, IC95%: 1.10 à 1.98), e pressão sistólica (4.74, IC 95%: 2.15 à7.33). Em conclusão, os resultados deste trabalho sugerem que o tratamento comundecanoato de testosteronaé efetivo e embora aumente significativamente hematócrito, hemoglobina e pressão sistólica no primeiroano de tratamento de homens transgêneros, estes achados são clinicamente aceitáveis evidenciando segurança deste tratamento.

PALAVRAS-CHAVE

Testosterona; mulher para homem; terapia hormonal cruzada; homem transgênero

ABSTRACT

Transsexualism is characterized by the irreversible desire to live and be accepted as belonging to the opposite sex to its biological sex. Male transsexuals (female to male) chronically use androgenic hormones to promote changes in secondary sexual characteristics compatible with gender identity, corresponding to cross-sex hormone therapy. Testosterone is the main hormone used in cross-hormone therapy in this population. Although it is considered safe, when used in adequate doses, few studies are available in the literature regarding the effects of testosterone in this specific population, in addition to including small sample sizes.

Thus, the objectives of this dissertation were to systematically review the literature regarding the effects of testosterone treatment on the clinical, metabolic, hematological, lipid and hepatic profile of male transsexual individuals.

In this systematic review and meta-analysis, studies were published until May 2016 in the Medline (PUBMED) and EMBASE databases. We included studies that reported interventions with any dose of testosterone and that presented data comparing clinical and metabolic variables before and after treatment. For the meta-analysis, only articles that had analyzed the effects of treatment with testosterone undecanoate for 12 months were included. In this way, the effect size was calculated as change in 12 months in relation to the baseline mean value.

Search resulted in 391 potentially eligible articles. Of these, 13 met the eligibility criteria and were included in the systematic review. Three were eligible for the meta-analysis. The quality of these studies according to the Newcastle-Ottawa Scale scale was good. Treatment with testosterone undecanoate promoted a significant increase in serum testosterone levels (effect size 6.18, 95% CI: 4.59 to 7.76), hematocrit (4.80, 95% CI: 4.06 to

5.54), hemoglobin (1.54, 95%: 1.10 to 1.98), and systolic pressure (4.74, 95% CI: 2.15 to 7.33). In conclusion, the results of this work suggest that testosterone undecanoate treatment is effective and although it significantly increases hematocrit, hemoglobin and systolic pressure in the first year of treatment of transgender men, these findings are clinically acceptable, evidencing the safety of this treatment.

KEYWORDS

Testosterone;female-to-male; cross-sex therapy; male transgender

1. INTRODUÇÃO

O Transexualismo (CID-10)¹, também denominado de Transtornos de Identidade de Gênero (DSM-IV-TR)², ou Disforia de gênero (DSM-5)³, se caracteriza pelo desejo irreversível de viver e ser aceito como pertencente ao sexo oposto ao do nascimento, acompanhado por um sentimento persistente de grande desconforto e de inadequação em relação ao próprio sexo anatômico.

Transexuais masculinos, FtM (female-to-male) são indivíduos que tem o sexo feminino atribuído ao nascimento, mas se identificam como sendo pertencentes ao sexo masculino. Transexuais femininos, MtF (male-to-female) são indivíduos que tem o sexo masculino atribuído ao nascimento, mas se identificam com o sexo feminino.

Nesses indivíduos, a aquisição de características secundárias do sexo desejado requer o uso de hormônios sexuais para sua feminilização ou masculinização. O tratamento hormonal cruzado para transexuais tem sido largamente utilizado, porém o estudo mais detalhado de seus efeitos a longo prazo iniciou apenas recentemente^{4,5}, visto a pouca disponibilidade de dados clínicos sólidos sobre o tema⁶. Poucos estudos até agora avaliaram os efeitos da terapia com testosterona em homens transgêneros. Alguns autores sugerem que a administração de testosterona é segura e está associada a baixo risco e efeitos adversos^{7,8}; dados recentes na literatura têm reportado a segurança deste tratamento^{6,9}. Outros estudos, no entanto, têm relatado hipertensão, aumento da eritropoiese, diminuição do colesterol HDL, aumento de LDL, elevação das enzimas hepáticas, obesidade, acne, entre outros, associados ao tratamento com testosterona¹⁰⁻¹³.

Classificação

Segundo a Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição (CID-10), a denominação Transexualismo está incluída nos Transtornos de Identidade Sexual, Capítulo V

- Transtornos Mentais e Comportamentais, ainda de acordo com esta classificação: “trata-se de um desejo de viver e ser aceito enquanto pessoa do sexo oposto do nascimento. Este desejo se acompanha em geral de um sentimento de mal estar ou de inadaptação por referência a seu próprio sexo anatômico e do desejo de submeter-se a uma intervenção cirúrgica ou a um tratamento hormonal a fim de tornar seu corpo tão conforme quanto possível ao sexo desejado”¹.

Pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5º edição (DSM-5), da Associação Americana de Psiquiatria (2013), a transexualidade deixa de ser considerada um transtorno mental, apresentada no DSM anterior, 4º edição (DSM-IV-TR) como Transtorno de Identidade de Gênero², e passa a ser chamada de Disforia de Gênero³. Justifica-se essa mudança para que a inconformidade de gênero não seja considerada uma desordem mental ou apenas uma incongruência, mas sim, um desconforto acompanhado de sofrimento pela não adequação com o sexo de nascimento.

Diagnóstico

O diagnóstico deve ser realizado somente após avaliações criteriosas por equipe multidisciplinar, baseada no auto relato do paciente, além da presença de sintomas persistentes de desconforto com seu sexo e/ou sentimento de inadequação no papel de gênero por pelo menos seis meses de sofrimento clinicamente significativo bem como avaliação de comorbidades e diagnóstico diferencial com patologias psiquiátricas³.

Diagnóstico diferencial

Travestismo Fetichista: esta classificação compreende o adulto heterossexual ou bissexual, com necessidade de viver parte do dia como pessoa do sexo oposto, sem apresentar disforia; Transtorno Dismórfico Corporal: este transtorno apresenta-se como desejo

deremover ou alterar parte do corpo que percebe anormal e não por disforia, e na Esquizofrenia opaciente pode apresentar delírio de pertencer ao outro sexo.

Prevalência

Os dados da literatura são variáveis em relação ao número de pessoas com transtornos de identidade de gênero, e dessa forma sua incidência e prevalência são desconhecidas na maior parte dos países. De acordo com DSM-5, a prevalência é estimada em 1:20.000 à 1:10.000 transexuais femininas e 1:50.000 à 1:33.333 transexuais masculinos³. Estudos indicam que os transexuais femininos são mais frequentes que os masculinos, com uma prevalência média de 1:100.000 à 1:24.000, em contraste com os transexuais masculinos que apresentam uma prevalência de 1:400.000 à 1:100.000¹⁴. Além disso, para contabilizar esta população, o método utilizado considera apenas os transexuais que procuram serviço especializado para tratamento¹⁵. Não há dados em relação a prevalência de transexuais no Brasil.

Etiologia

Sobre os aspectos etiológicos da transexualidade, ainda não está completamente definida, poucos países realizam pesquisas nesta área, não se sabe a causa da ocorrência na população, porém, teorias sobre a influência hormonal no desenvolvimento cerebral, alterações cromossômicas e teorias psicodinâmicas se inter-relacionam na tentativa de esclarecer a causa dessa condição^{16,17}.

O processo Transexualizador no Brasil

Aspectos Legais

No Brasil, até 1997, as cirurgias de adequação sexual eram proibidas. Desde 2008, o Ministério da Saúde oferece cirurgia redesignação sexual para transexuais femininas pelo SUS.

Com a aprovação da Resolução 1482/97, de 1997 pelo Conselho Federal de Medicina, a Cirurgia de Redesignação Sexual foi normatizada em caráter experimental em hospitais universitários ou hospitais públicos adequados à pesquisa, com termo de consentimento livre e esclarecido, tratamento multidisciplinar, sendo o paciente maior de 21 anos e que realizepsicoterapia por pelo menos 2 anos¹⁸.

Em 2002 o Conselho Federal de Medicina aprova nova Resolução 1652/2002, onde é revogada a resolução anterior e ampliada, autorizando também a cirurgia de transexuais femininos em hospitais privados, e manteve como experimental e reservada a hospitais universitários a cirurgia de redesignação sexual para transexuais masculinos. As definições de transexualismo são mantidas bem como os critérios de tratamento¹⁹.

No ano de 2010, o Conselho Federal de Medicina aprova a Resolução 1955/10, a qual revoga a Resolução 1652/02, e autoriza ainda em caráter experimental a cirurgia de redesignação sexual para transexuais masculinos, a neofaloplastia. Nesta oportunidade, passa a autorizar também procedimentos complementares sobre gônadas e caracteres sexuais secundários como tratamento²⁰.

Atualmente a Portaria do Ministério da Saúde número 2.803, de 2013, regula a resolução 1652/02, viabilizando e ampliando o processo transexualizador. Esta ampliação, aumentou o número de procedimentos ambulatoriais e hospitalares, e incluindo cirurgias de adequação de mulher para homem²¹.

Tratamento hormonal, psicoterapêutico e cirúrgico

Para o acompanhamento médico especializado desta população é recomendado o tratamento hormonal, também chamado de terapia hormonal cruzada^{7,8}, assim há a possibilidade de aquisição do fenótipo do sexo desejado, acompanhamento psicoterapêutico e a cirurgia de redesignação sexual, esta sendo a última etapa no processo transexualizador¹⁸.

Tratamento hormonal

Os transexuais masculinos utilizam cronicamente hormônios androgênicos, visando a virilização. O Ministério da Saúde exige a idade mínima de 18 anos para início da terapia hormonal cruzada ou 16 anos se há consentimento paterno e apoio familiar ao tratamento²⁴.

A testosterona possui metabolismo rápido no fígado, assim as preparações utilizadas na forma parenteral, sem a passagem hepática, são preferenciais. O Guideline da Endocrine Society(2009) recomenda 100 a 200 mg de enantato/cipionato de testosterona intramuscular a cada duas semanas ou undecanoato de testosterona 1000 mg intramuscular a cada 12 semanas ou testosterona gel 1 % dose de 2,5 a 10 gramas por dia ou testosterona patch na concentração de 2,5 a 7,5 mg por dia ou undecanoato de testosterona oral de 160 a 240 mg por dia.

No Brasil, três formulações de testosterona injetável estão disponíveis, o cipionato de testosterona 200 mg, com o nome comercial de Deposteron®, atingíveis supra-fisiológicos em 72 horas; outra medicação que contém quatro ésteres de testosterona (propionato 30 mg, fenilpropionato 60 mg, isocaproato 60 mg e decanoato de testosterona 100 mg), conhecida no mercado como Durateston®, estas formulações injetáveis são prescritas em períodos que variam de 15 a 28 dias, a formulação mais recente é constituída pelo undecanoato de testosterona 1000 mg intramuscular a cada 3 meses, esta medicação proporciona níveis hormonais mais fisiológicos. O resultado esperado com o tratamento androgênico é o

agravamento da voz, aumento de pêlos pelo corpo e face, mudança da composição corporal e interrupção da menstruação⁶.

O tratamento endócrino ideal de pacientes transexuais masculinos visa alcançar as características físicas acima descritas combinadas com baixo risco de desenvolvimento de efeitos colaterais associados ao tratamento hormonal²².

Em homens, os androgênios são produzidos principalmente pelos testículos, nas mulheres, a testosterona também é sintetizada, mas em menor quantidade, no folículo e estroma ovariano e córtex da glândula adrenal. A mulher que deseja virilização precisa de testosterona exógena, assim, doses quinzenais/mensais produzem o desenvolvimento e manutenção dos caracteres masculinos. A terapia com testosterona contínua tem efeitos irreversíveis, como por exemplo, o agravamento da voz e reversíveis, como a interrupção da menstruação; no entanto, existem alguns dos efeitos esperados pelo indivíduo transgênero, que contribuem para seu bem-estar. No entanto, alguns efeitos da terapia com testosterona têm sido descritos e parecem estar relacionados com a dose e condições de saúde do indivíduo, como a retenção de água e sódio, o desenvolvimento de hipertensão, aumento na eritropoiese, diminuição das lipoproteínas de alta densidade, aumento nas lipoproteínas de baixa densidade, elevação das enzimas hepáticas, obesidade, acne, problemas psiquiátricos e emocionais, além do risco de osteoporose^{10,13}.

No entanto, com este estudo caracterizamos os efeitos da terapia hormonal com testosterona em homens transgêneros, demonstrando através de uma revisão sistemática e meta-análise. O aumento de hematócrito e hemoglobina não acarretou em nenhum estudo desfecho negativo, como por exemplo, doenças tromboembólicas, bem como o aumento da testosterona sérica, a qual permaneceu dentro dos valores de referência para homens. Em relação à pressão sistólica, o aumento significativo não causou repercussão clínica, isso não significa que não há riscos, deve-se monitorar regularmente esses pacientes, pela recomendação da Endocrine

Society, a cada no primeiro ano de tratamento e depois uma a duas vezes ao ano com exames laboratoriais.

Tratamento psicoterapêutico

O acompanhamento psicológico realizado no Brasil exige 2 anos de acompanhamento em um serviço especializado. O objetivo do apoio psicológico é a melhora da qualidade de seus relacionamentos interpessoais, desmistificação dos resultados estéticos e funcionais da cirurgia de redesignação sexual, desenvolvimento da capacidade de lidar com frustrações.

Tratamento cirúrgico

Esta é a última etapa do tratamento, o Ministério da Saúde define como idade mínima de 21 anos para a realização deste procedimento.

O Programa de Identidade de Gênero do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PROTIG), apresenta a maior série de casos do Brasil nas cirurgias de transexuais femininas (masculino para feminino), com taxa de sucesso e funcionalidade alta (80%) e comparáveis com a literatura (Lawrence et al 2003, Johanson et al 2010)^{23,24}.

Num estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Lobato *et al.*, 2006, verificaram o impacto da cirurgia de redesignação sexual em 18 transexuais femininos e 1 transexual masculino, sendo considerada positiva a resposta, não tendo havido casos relatados de arrependimento²⁵.

O PROTIG– Programa de Identidade de Gênero

Programa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) –atua desde 1998 no Hospital de Clínicas de Porto

Alegre, nos moldes da resolução do CFM, prestando assistência e desenvolvendo pesquisas junto à comunidade transexual e suas famílias^{25,26,27}. O programa é composto por uma equipe multidisciplinar constituída por especialidades médicas oferecendo aos pacientes suporte psicossocial, assistência médica e orientação familiar, além de realizar tratamento hormonal, e cirurgia de redesignação sexual nos adultos quando indicada.

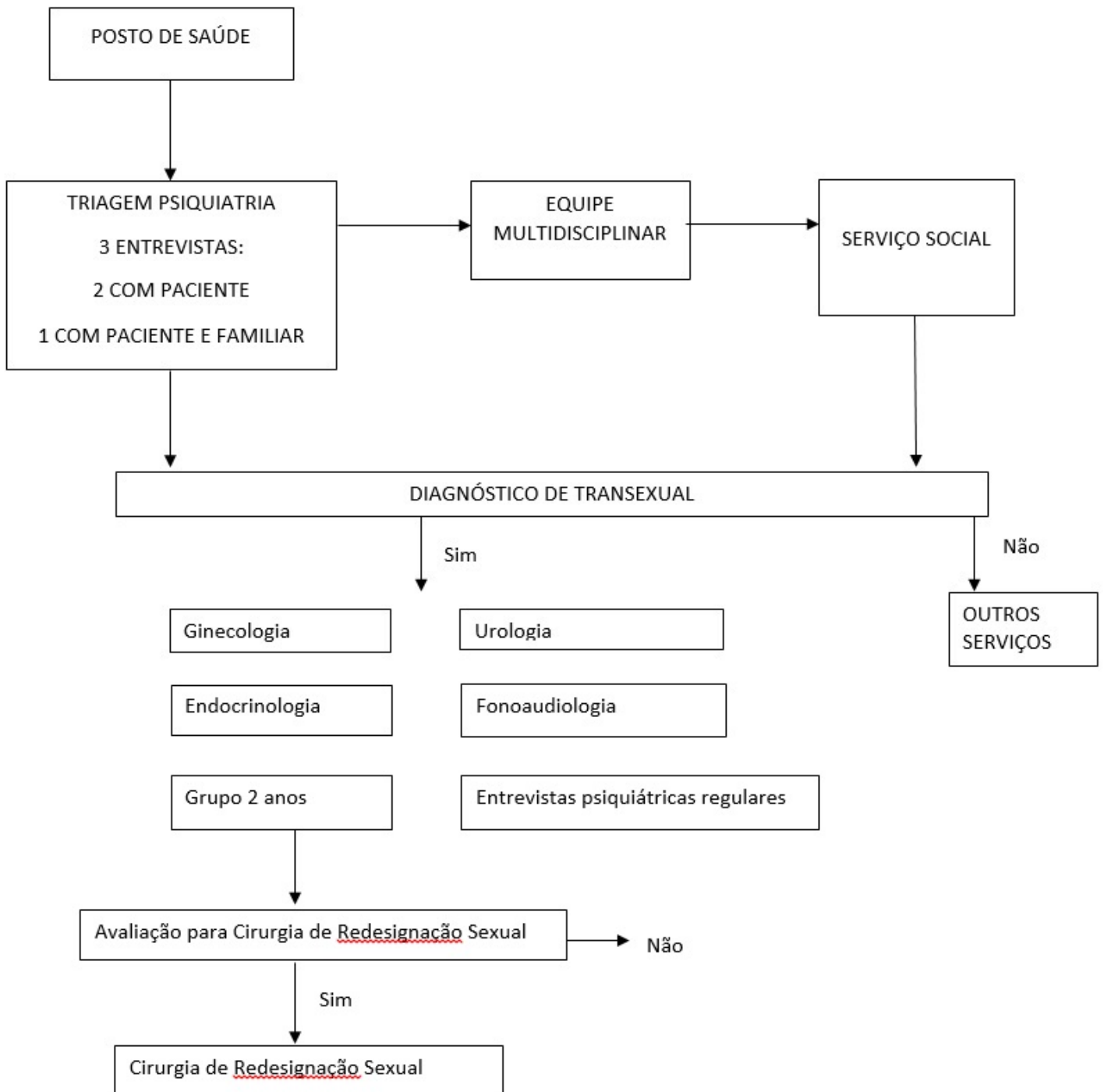
Hoje, o PROTIG recebe pacientes para acompanhamento desde a infância, a fim de avaliar se enfrentam questões relacionadas a transexualidade. Em geral, são encaminhados por pediatras que identificam comportamento de gênero atípico. Além do HCPA, o Hospital de Clínicas de São Paulo também faz o acompanhamento de crianças e adolescentes. Outros quatro hospitais no país realizam o processo transexualizador.

Além de promover o atendimento dos pacientes com Disforia de Gênero, o ambulatório é também um espaço para o contínuo aprendizado e pesquisa sobre esta condição, baseando-se em dados do exame clínico, anamnese e exames laboratoriais dos pacientes que concordam em colaborar com a pesquisa.

No HCPA, o diagnóstico de transexualismo é realizado mediante criteriosa avaliação psiquiátrica. Na sequência esses pacientes são avaliados pelo serviço social, psicologia, ingresso nos grupos, em seguida, são encaminhados ao tratamento endócrino quando necessário (Figura 1). O tratamento hormonal desses pacientes é feito através de acompanhamento endócrino especializado com a finalidade de estabelecer uma dose ideal para manter os níveis hormonais dentro dos valores de referência do sexo desejado. A testosterona é o principal hormônio utilizado no tratamento de transexuais masculinos, e o estrogênio associado ao antiandrogênio é o tratamento utilizado para transexuais femininos^{7,8}. Após o período mínimo de dois anos de acompanhamento médico e psicológico, os pacientes são encaminhados para a cirurgia de redesignação sexual.

Atualmente, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do PROTIG já realizou em torno de 220 cirurgias de redesignação sexual.

Figura 1. Fluxograma do Programa de Identidade de Gênero (PROTIG)



2. REVISÃO DA LITERATURA

ESTRATÉGIA DE BUSCA

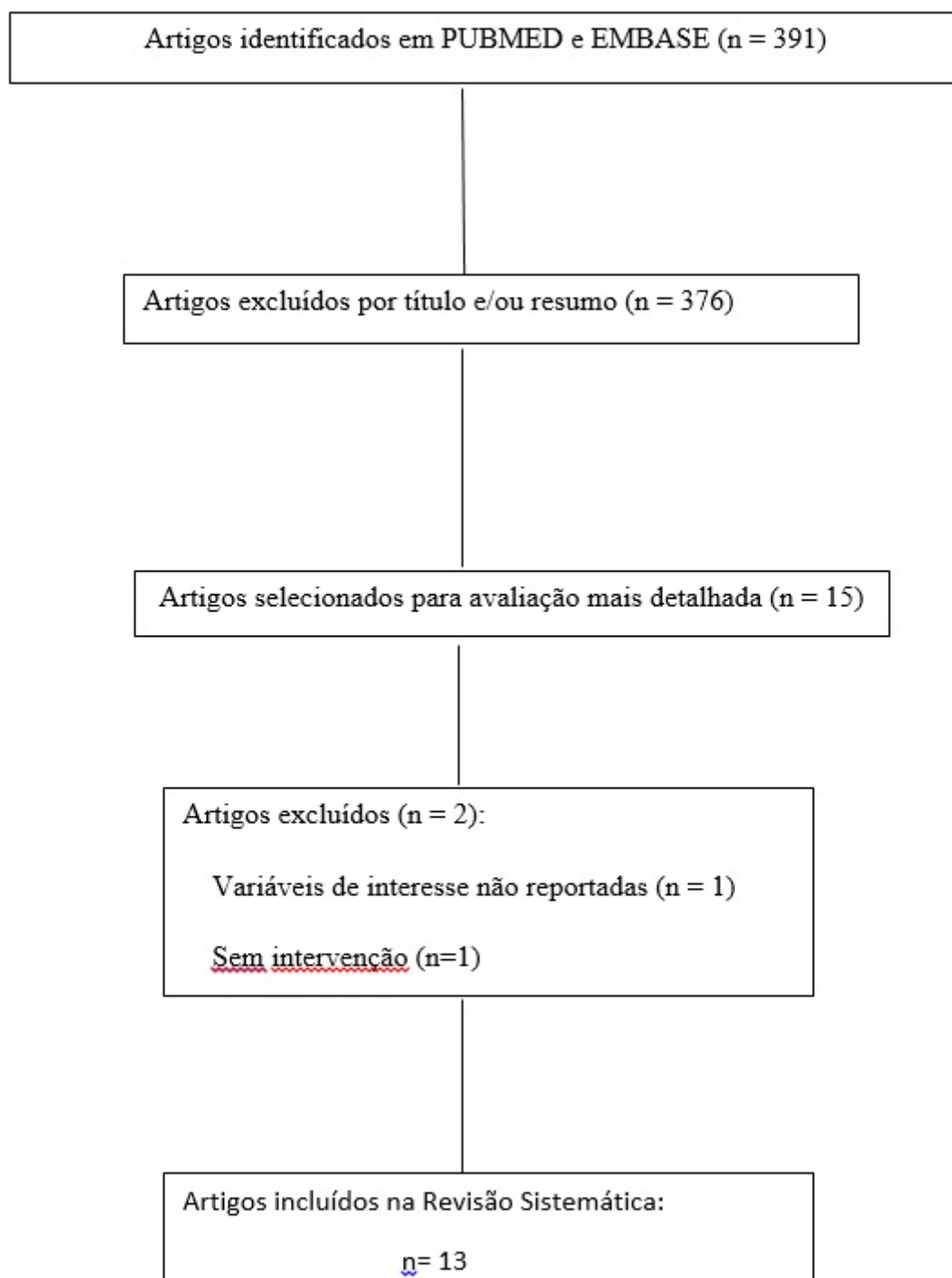
A estratégia de busca para evidências na literatura quanto aos efeitos dos androgênios no tratamento de homens transgêneros foi a de uma revisão sistemática e meta-análise.

Seleção dos estudos

Foram buscados artigos publicados até maio de 2016 nas bases de dados PUBMED e EMBASE: “transsexualism” or “transgender person” or “person, transgender” or “persons, transgender” or “transgender person” or “transgenders” or “transgender” or “transgendered persons” or “person, transgendered” or “persons, transgendered” or “transgendered person” or “intersex persons” or “intersex person” or “person, intersex” or “persons, intersex” or “transsexual persons” or “person, transsexual” or “persons, transsexual” or “transsexual person” and “testosterone” or “cross sex hormone therapy.”

Inicialmente, 391 artigos potencialmente elegíveis foram identificados; 376 foram excluídos após leitura do resumo ou título; e 15 artigos foram lidos na íntegra. Após este passo, dois artigos foram excluídos porque as variáveis de interesse não estavam relatadas. Treze artigos foram incluídos na revisão sistemática(22, 28-39)(Figura 2). Destes, 10 não foram incluídos na meta-análise pois o tratamento com undecanoato de testosterona não foi utilizado durante os doze meses, não apresentavam a variável de interesse e/ou o estudo mais completo com a mesma população foi incluído. Assim, um total de três artigos apresentaram os critérios de elegibilidade para serem incluídos na meta-análise.

Figura 2. Fluxograma da Seleção de Estudos

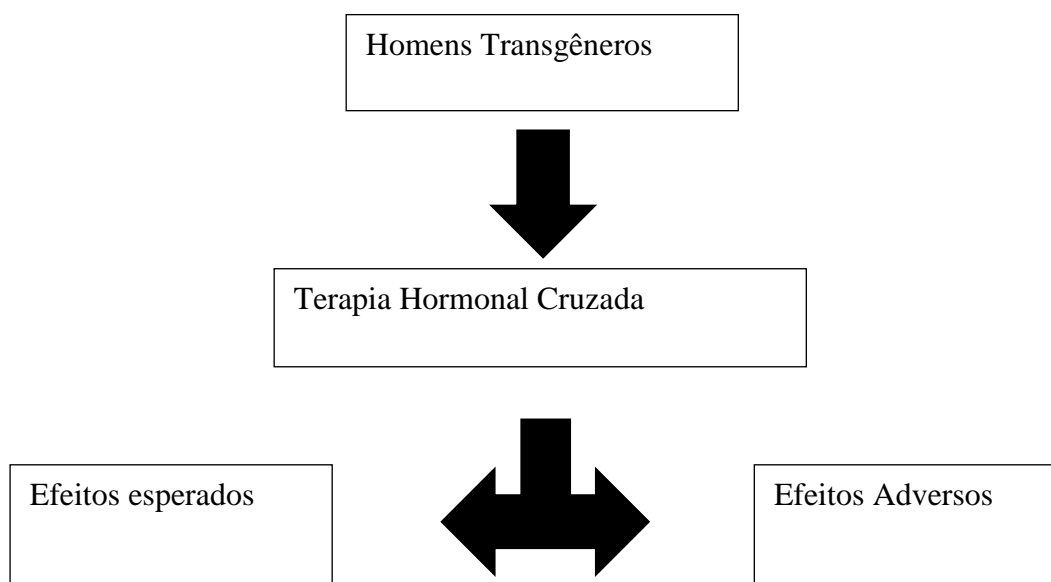


Características dos estudos incluídos

A duração dos estudos variou de 6 a 60 meses, o número de pacientes variou entre 12 a 97, o tratamento mais comum foi undecanoato de testosterona 1,000 mg/12 semanas, o qual foi reportado em nove dos 13 artigos selecionados na revisão sistemática (22, 28,31, 33, 35-39). Outras formulações de testosterona foram utilizadas: testosterona patch (4mg/dia) (32), testosterona gel (1%, 5g/dia) (31, 32), cipionato de testosterona(30, 32);enantato de testosterona (100 mg) associado com propionato de testosterona (25mg/10 dias) (22); undecanoato de testosterona (1,000 mg/12 semanas) associado com lynestrenol (5mg/dia) (38); ésteres de testosterona (250 mg/2 weeks); e undecanoato de testosterona oral (160-240 mg/dia) (35).

3. MARCO CONCEITUAL

Tendo em vista o numero reduzido de artigos sobre o tema dos efeitos da utilização contínua de testosterona em homens transgêneros e número restrito de participantes em cada estudo, considerou-se oportuno e relevante a realização de uma revisão sistemática e meta-análise de forma a sumarizar as evidências a respeito dos efeitos da testosterona sobre o perfil clinico e metabólico de homens transgêneros.



3.1 TERAPIA HORMONAL CRUZADA

A terapia hormonal cruzada utilizando testosterona em homens transgêneros tem o objetivo de proporcionar características físicas masculinas combinadas com baixo risco de desenvolvimentos de efeitos adversos²². Os níveis séricos de testosterona devem estar dentro dos valores de referência para homens biológicos⁸.

3.2 EFEITOS ESPERADOS

As características masculinas desejadas e esperadas são a interrupção da menstruação, agravamento de voz, aumento de pêlos pelo corpo e em face, redistribuição da composição corporal⁶.

3.3 EFEITOS ADVERSOS

Certos efeitos adversos têm sido relatados em estudos relacionados à administração de testosterona, entre eles destacam-se o aumento de hematócrito e hemoglobina, pressão arterial, IMC, enzimas hepáticas e alterações no perfil lipídico, além de desenvolvimento de acne, obesidade, problemas psiquiátricos e emocionais e risco de osteoporose¹⁰⁻¹³.

A eritropoiese é uma das funções estimuladas pelos andrógenos, estudos sugerem que estes hormônios atuem indiretamente no estímulo da eritropoietina e diretamente na medula óssea^{40,41}, assim, aumento nos níveis de hemoglobina e hematócrito foram reportados em estudos onde a administração de testosterona foi utilizada. Mesmo que poucos dados na literatura estejam disponíveis sobre este tema, Toorian et al. observaram um leve efeito antitrombótico em homens transgêneros em uso de testosterona⁴².

Estudos reportaram um aumento no IMC^{22,28,29,31-33,35,38,39} outros estudos não reportaram mudanças durante a terapia com testosterona^{30,34,37}. Este último resultado, está de acordo com um estudo chamado European Network for Investigation of Gender Incongruence (ENIGI), o qual não mostra mudanças no IMC após um ano de tratamento com testosterona⁴³.

Dados disponíveis em relação à pressão arterial não são consensuais, alguns estudos referem aumento na pressão arterial sistólica durante o tratamento^{22,28,39,44}; aumento na pressão arterial diastólica²², diminuição na pressão arterial sistólica e diastólica^{29,45}. Outros

estudos, reportam, ainda, ausência de mudanças significativas na pressão arterial diastólica^{28,30-32}, e na pressão arterial sistólica^{31,32}.

Perfil lipídico em resposta ao tratamento com testosterona em homens transgêneros têm sido alvo de pesquisa^{22,28-39}. Um aumento do colesterol total^{31,38,39} e triglicerídeos^{22,28,31,37-39} foi observado respectivamente. Também há estudos que encontraram uma diminuição no colesterol total e colesterol LDL^{35,36}, bem como artigos que não encontraram mudanças significativas no colesterol total^{22,28-30,32-34,37}. Níveis de LDL não modificaram em alguns estudos^{22,28,30,32,34,37} e aumentaram em outros^{29,31,33,38,39}; níveis de triglicerídeos não mudaram em alguns estudos^{29,30,32-34,36}. Níveis de HDL diminuíram em vários estudos^{22,28-34,37-39} e não modificaram em poucos estudos^{35,36}. Triglicerídeos não apresentaram mudança para alguns autores, no entanto, uma revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos de diferentes andrógenos sobre o risco cardiovascular, encontraram um aumento significativo dos triglicerídeos em homens transgêneros que utilizavam testosterona⁴⁶.

Elevações das enzimas hepáticas em pacientes transexuais masculinos também foram observadas em outro trabalho. Deve ser salientado, no entanto, que este aumento não foi clinicamente relevante²⁰. Na literatura também encontramos estudos que não reportaram alterações significativas^{47,48}. Van Kesteren *et al.*, estudou a morbidade em 293 transexuais masculinos, e encontrou elevação das enzimas hepáticas em 13 pacientes em menos de 6 meses de tratamento, e encontrou uma persistente elevação em 20 pacientes mais de seis meses de tratamento¹¹. Dessa forma, convém realizar avaliações periódicas dos pacientes submetidos ao tratamento hormonal cruzado.

Por outro lado, segundo estudo recente, a administração de testosterona em diferentes posologias a curto prazo é relativamente segura³³. Devido à escassa literatura na área, há a necessidade de mais estudos que avaliem a população de transexuais masculinos,

principalmente em relação a sua saúde e aos possíveis efeitos adversos que o uso prolongado de testosterona pode levar.

4. JUSTIFICATIVA

Há necessidade de mais estudos nessa população específica, principalmente em relação a sua saúde e aos possíveis efeitos que o uso de testosterona pode levar, sabe-se que a administração de testosterona em diferentes posologias é relativamente segura, porém, a literatura na área ainda é escassa e algumas vezes controversa.

Esperamos com esse trabalho, obter evidências sobre o perfil metabólico, hematológico, lipídico, hepático dos pacientes transexuais masculinos em uso contínuo de testosterona, e contribuir efetivamente para a otimização dos futuros protocolos terapêuticos.

5. HIPÓTESE

Efeitos do tratamentento hormonal cruzado para homens transgêneros é seguro e efetivo quando em doses adequadas e para indivíduos sem contra-indicações ao uso da testosterona.

6. OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICO

6.1 GERAL

Caracterizar o perfil clínico, metabólico, hematológico, lipídico e hepático de pacientes transexuais masculinos em resposta ao tratamento com androgênios.

6.2 ESPECÍFICO

Avaliar o IMC, pressão arterial, hematócrito, hemoglobina, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, TGO, TGP e GGT em transexuais masculinos durante 12 meses de tratamento com testosterona.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1. Organização Mundial de Saúde (OMS). Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
2. Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV) 4º ed. Porto Alegre: Artmed, 1995.
3. Associação Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais(DSM-V)5º ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
4. Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Horm Res*, v. 64, p. 31-36, 2005.
5. Moore E, Wisniewski A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 88, p. 3467-3473, 2003.
6. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 19-25, 2008.
7. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, Fraser L, Green J, Knudson G & Meyer WJ. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *International Journal of Transgenderism*, 13 165-232, 2012.
8. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer III WJ, Spack NP, Tangpricha V & Montori VM. Endocrine treatment of transsexual persons: an

Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,94 3132-3154, 2009.

9. Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*,2016.

10. Asscheman H, Gooren L, Eklund P. Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. *Metabolism*, 38 9:869-73, 1989.

11. Van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA & Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clinical Endocrinology*,47 337-343, 1997.

12. Michel A, Mormont C & Legros J-J. A psycho-endocrinological overview of transsexualism. *European Journal of Endocrinology*, 145365-376, 2001.

13. Levy A, Crown A, Reid R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 59, p. 409–418, 2003.

14. Cohen-Kettenis P, Gooren L. Transsexualism: a review of etiology, diagnosis and treatment. *J Psychosomatic Res*, 46 315-333, 1999.

15. Zucker KJ, Lawrence AA. Epidemiology of gender identify disorder: Recomendations for the Standards of Care of the World Professional Association for Transgender Health. *International Journal of Transgenderism*, 11, 8-18, 2009.

16. Green R. Family co-occurrence of gender-dysphoria: ten sibling or parent child pairs. *Archive Sex Behavior*, 29 5 499-507, 2000.

17. Ujike H., Otani K., Nataksuka M., Ishii K., Sasaki A., Oishi T. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33 1241-1244, 2009.

18. Conselho Federal de Medicina 1482/97. Autoriza a título experimental, a realização de cirurgia de transeunitalização do tipo neocolpovulvoplastia, neofaloplastia e/ou procedimentos

complementares sobre gônadas e caracteres sexuais secundários como tratamento dos casos de transexualismo. Diário Oficial da União; 19 set, 1997.

19. Conselho Federal de Medicina, Resolução 1652/02. Dispõe sobre a cirurgia de transgenitalização e revoga a Resolução CFM 1482/97. Diário Oficial da União; 2 dez, 2002.

20. Conselho Federal de Medicina, Resolução 1955/10. Dispõe sobre a cirurgia de transgenitalismo e revoga a Resolução 1652/02. Diário Oficial da União; 3 set, 2010.

21. Ministério da Saúde, Portaria 2.803, de 2013. Redefine e amplia processo transexualizador no Sistema Único de Saúde (SUS). Diário oficial da União; 21 nov, 2013.

22. Mueller A, Kiesewetter F, Binder H, Beckmann MW, Dittrich R. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male transsexuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92 3470-3475, 2007.

23. Lawrence AA. Factors associated with satisfaction or regret following male-to- female sex reassignment surgery. *Archives of Sexual Behavior*, 32: 299-315, 2003.

24. Johansson A, Sundbom E, Hojerback T, Bodlund O. A five-year follow-up study of Swedish adults with gender identity disorder. *Archives of Sexual Behavior*, 39: 1429-37, 2010.

25. Lobato MI, Koff WJ, Manenti C, da Fonseca Seger D, Salvador J, da Graça Borges Fortes M, Petry A R, Silveira E, Henriques AA. Follow-up of sex reassignment surgery in transsexuals: a Brazilian cohort. *Archives of Sexual Behavior*, 35 711-5, 2006

26. Lobato MI, Henriques AA, Ghisolfi ES, Kegel S, Schestatsky G, Schestatsky SS. Transexualismo: uma revisão. *J Bras Psiquiatr*, 50 379 – 88, 2001.

27. Lobato MI, Henriques AA, Ghisolfi E, Schestatsky SS. Aspectos da abordagem psiquiátrica ao transexualismo – transtorno de identidade de gênero. *Revista Psiquiátrica RS*, 23 106-10, 2001.

28. Mueller A, Haeberle L, Zollver H, et al. Effects of intramuscular testosterone undecanoate on body composition and bone mineral density in female-to-male transsexuals. *The Journal of Sexual Medicine*, 7 3190–3198, 2010.
29. Giltay E, Toorians A, Sarabdjitsingh A, De Vries N & Gooren L. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *Journal of Endocrinology*, 180 107-112, 2004.
30. Chandra P, Basra SS, Chen TC & Tangpricha V. Alterations in lipids and adipocyte hormones in female-to-male transsexuals. *International Journal of Endocrinology*, 2010.
31. Quirós C, Patrascioiu I, Mora M, Aranda GB, Hanzu FA, Gómez-Gil E, Godás T & Halperin I. Effect of cross-sex hormone treatment on cardiovascular risk factors in transsexual individuals. Experience in a specialized unit in Catalonia. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 62 210-216, 2015.
32. Deutsch MB, Bhakri V & Kubicek K. Effects of cross-sex hormone treatment on transgender women and men. *Obstetrics and Gynecology*, 125 605-610, 2015.
33. Pelusi C, Constantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, Battista G, Venturoli S, Meriggiola MC. Effects of Three Testosterone Formulations in Female-to-Male Transsexual Persons. *The Journal of Sexual Medicine*, 2014.
34. Berra M, Armillotta F, D'Emidio L, Constantino A, Martorana G, Pelusi G, Meriggiola MC. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian Journal of Andrology*, 8, 725-9, 2006.
35. Jacobbeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to- male transgender individuals. *The Journal of Sexual Medicine*, 4, 1479-84, 2007

36. Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *European Journal of Endocrinology*, 161, 795-8, 2009.
37. Cupisti S, Giltay EJ, Gooren LJ, Kronawitter D, Oppelt PG, Beckmann MW, Dittrich R, Mueller A. The impact of testosterone administration to female-to-male transsexuals on insulin resistance and lipid parameters compared with women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 94, 2647-53, 2010
38. Ott J, Aust S, Promberger R, Huber JC, Kaufmann U. Cross-sex hormone therapy alters the serum lipid profile: a retrospective cohort study in 169 transsexuals. *The Journal of Sexual Medicine*, 8, 2361-9, 2011.
39. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, Haraldsen I, Fisher AD, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen G. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *The Journal of Sexual Medicine*, 11, 1999-2011, 2014.
40. Shahani S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *Journal of Endocrinological Investigation*, 704-716, 2009.
41. Bachman. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence from a new erythropoietin/hemoglobin set point. *The Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 154, 2013.
42. Toorians A, Thomassen M, Zweegman S, Magdeleyns E, Tans G, Gooren L & Rosing J. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 5723-5729, 2003.
43. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Toye K, Lapauw B, Kaufman J & T'Sjoen G. Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men

during testosterone treatment: 1-year follow-up data from a prospective case–controlled study (ENIGI). *European Journal of Endocrinology*,172 163-171, 2015.

44. Emi Y, Adachi M, Sasaki A, Nakamura Y & Nakatsuka M. Increased arterial stiffness in female-to-male transsexuals treated with androgen. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*,34890-897, 2008.

45.Gooren LJ & Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: Effects and risks of administration of androgens to females. *The Journal of Sexual Medicine*,5 765-776, 2008

46. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ & Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: A systematic review and meta-analyses. *Clinical Endocrinology*,72 1-10, 2010.

47. Traish AM & Gooren LJ. Safety of physiological testosterone therapy in women: Lessons from female-to-male transsexuals (FMT) treated with pharmacological testosterone therapy. *The Journal of Sexual Medicine*,7 3758-3764, 2010.

48. Meriggola MC, Armillotta F, Costantino A, Altieri P, Saad F, Kalhorn T, Perrone AM, Ghi T, Pelusi C & Pelusi G. Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals. *The Journal of Sexual Medicine*,5 2442-2453, 2008.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transexualismo é uma condição rara, levando em conta este fato, ainda poucos países realizam pesquisas nesta população, sua etiologia, prevalência, bem como o tratamento, ainda requer estudos. Pelo nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática e meta-análise investigando os efeitos da terapia hormonal sobre IMC, pressão arterial, perfil metabólico, hematócrito, hemoglobina e enzimas hepáticas em homens transgêneros. Embora apenas poucos estudos tenham sido identificados, há um consenso na literatura sobre a segurança da testosterona no tratamento de homens transgêneros (Gooren *et al.*, 2008, Irwig, 2016). Neste presente estudo, nós encontramos que o tratamento com undecanoato de testosterona durante um ano aumenta significativamente testosterona sérica, pressão arterial sistólica, hematócrito, hemoglobina e diminui significativamente o colesterol HDL. Até agora, apenas duas meta-análises sobre o tratamento com testosterona em transexuais masculinos foram publicadas. No entanto, estes estudos focaram em temas específicos, um deles é sobre risco cardiovascular e o outro sobre os efeitos da terapia hormonal cruzada sobre composição corporal (Klaver *et al.*, 2016, Elamin *et al.*, 2010).

Um aspecto positivo deste trabalho é que todos os estudos incluídos na meta-análise utilizavam undecanoato de testosterona, o padrão de tratamento para homens transexuais. As limitações são o número restrito de artigos publicados e a pequena amostra de indivíduos. No entanto, análises similares não estão disponíveis na literatura, e o impacto do tratamento com androgênios para homens transexuais não está completamente estabelecido, os achados presentes poderão servir como base para estudos futuros.

Analisando parâmetros fisiológicos e clínicos modificados pela administração de testosterona em homens transgêneros, como o aumento significativo dos níveis de testosterona sérica, hematócrito, hemoglobina e pressão arterial sistólica leva à necessidade de monitoramento destas alterações.

O aumento da testosterona necessita avaliação trimestral no primeiro ano e semestral a partir do segundo ano de tratamento, segundo recomendações da Endocrine Society, visando avaliação dos níveis hormonais promovendo a manutenção dos níveis de testosterona afim de garantir os caracteres secundários masculinos alcançados pelos pacientes, respondendo aos seus anseios quanto sua aparência virilizada, a qual proporciona maior conforto social.

Em relação ao hematócrito e hemoglobina, a avaliação clínica e laboratorial também deve ser realizada, embora patologias relacionadas à estes parâmetros hematológicos não tenham sido encontradas no presente estudo.

O aumento da pressão arterial sistólica foi a alteração fisiológica encontrada em homens transgêneros usuários de testosterona, não havendo repercussão hemodinâmica patológica que justifique a suspensão do tratamento hormonal.

O significado clínico deste estudo, demonstra que as alterações fisiológicas detectadas não se constituem em contra-indicação na prescrição de testosterona para esta população específica.

10. PERSPECTIVAS FUTURAS

A complexidade do tema Transexualismo masculino ainda requer estudos adicionais, já que as amostras de indivíduos nos estudos existentes são pequenas e pesquisas nesta população são relativamente recentes. Análises similares a este estudo não estão disponíveis na literatura, e os dados a partir desta meta-análise poderão estimular estudos complementares nesta área.