

Impacto da terapia hormonal no perfil lipídico e, conseqüentemente, no risco cardiovascular em transexuais

Beatriz de Brito Oliveira de Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Mestrado Integrado)

Orientadora: Prof^a. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

fevereiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Beatriz de Brito Oliveira de Almeida, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41970 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 19/02/2024

Beatriz de Brito Oliveira de Almeida

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente

assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

Aos meus avós, espero que estejam orgulhosos.

Agradecimentos

À minha mãe, um obrigada especial. Foram 6 anos difíceis, longos e de muito esforço e nada disto tinha sido possível sem ti. Tu que és casa, que és carinho, que és amor. Tu que tens sempre a palavra amiga nos momentos difíceis e que me dás na cabeça quando sabes que consigo ser mais e melhor. Foi o teu apoio e sacrifício que me permitiram alcançar o meu sonho. Espero deixar-te orgulhosa.

Ao João, que foi a melhor surpresa destes 6 anos. A paciência e dedicação em pessoa. O que nunca me deixou desistir mesmo nos momentos em que nem eu acreditava que conseguia. O que foi sempre um ombro amigo, um companheiro, um carinho, a coragem que faltava e um abraço apertado. O que me mostrou que se quisermos, conseguimos tudo.

Não há palavras suficientes para vocês.

Aos meus padrinhos que sempre me apoiaram nesta jornada, que me deram todas as ferramentas que me permitiram crescer e ser quem sou hoje, que mesmo longe, fizeram por estar sempre perto.

À Cátia, por ser a amiga especial que tornou a Covilhã casa. Viemos juntas de dentária, mas foi aqui que a amizade floresceu. Foste abrigo do primeiro dia até ao último. Nos dias em que nem eu sabia o que precisava, tu eras a palavra certa no momento certo. És a calma e a ternura que me faltavam, o sorriso contagiante, o bom humor constante. Todos deviam ter uma Cátia na sua vida.

À Diana por ser porto de abrigo sempre que voltava a casa. A minha amizade mais duradoura e que por muitos anos que passem, nunca muda. Tens um coração demasiado bonito.

Ao Luís, que apesar de todas as adversidades continua a estar presente em todos os momentos chave.

Aos meus amigos, que tornaram este percurso tão bonito.

À Prof.^a Doutora Elisa por todo o apoio e tempo despendido, por ter paciência quando nada corria como era suposto e por ter dado a força que era precisa.

Resumo

Introdução: A transexualidade é uma perturbação de identidade de género na qual o sexo atribuído à nascença, ou seja, o sexo genético, não corresponde à identidade psicológica, como homem ou mulher, com que o indivíduo se identifica. Devido ao desconforto sentido pelo próprio com o seu corpo, o mesmo procura a terapia hormonal com estrogénios e anti-androgéneos, no caso das mulheres transexuais, e de androgéneos, no caso dos homens transexuais, e análogos de GnRH. Estas hormonas, como consequência, provocam várias alterações no nosso organismo, realçando o seu impacto no perfil lipídico, podendo alterar o risco cardiovascular desta população.

Objetivo: Estudar o impacto da terapia hormonal no perfil lipídico e, como consequência, no risco cardiovascular em transexuais.

Métodos: Este estudo incluiu um total de 15 artigos, obtidos através de uma pesquisa com as palavras-chave “*Transgendered Persons*”, “*Transsexualism*”, “*Cardiovascular*” e “*Lipids*”, na plataforma *PubMed* e tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Resultados: Dos 15 artigos selecionados, 3 tinham como população alvo adolescentes, enquanto que os restantes 12 artigos eram referentes a adultos. Destes 12, 10 analisaram o impacto em homens e mulheres transexuais, 1 apenas analisou mulheres transexuais e 4 analisaram unicamente homens transexuais. Os resultados relativos ao perfil lipídico foram muito variados, sendo por vezes até controversos.

Discussão: Os dados analisados demonstraram uma relação positiva entre o uso da terapia hormonal em mulheres transexuais e a diminuição do risco cardiovascular. No referente aos homens transexuais, o risco cardiovascular, na maioria dos estudos analisados, aumenta devido às alterações sofridas ao nível do perfil lipídico. No entanto, existiram algumas limitações ao estudo que podem ter influenciado o seu resultado.

Conclusão: O efeito da terapia hormonal nesta população é ainda insuficientemente compreendido, pois apesar das variadas evidências de que existe um impacto ao nível do perfil lipídico e, consequentemente, no risco cardiovascular, os resultados não são coerentes entre si. Assim, é necessário continuar a investigar mais sobre esta temática tão urgente.

Palavras-chave

Transexualidade; Transexuais, Lipídios; Risco cardiovascular; Terapia hormonal;

Abstract

Introduction: Transsexuality is a gender identity disorder in which the sex assigned at birth, i.e. the genetic sex, does not correspond to the psychological identity as male or female with which the individual identifies. Due to the discomfort they feel with their body, they seek hormone therapy with oestrogens and anti-androgens, in the case of transsexual women, and androgens, in the case of transsexual men, and GnRH analogues. As a result, these hormones cause various changes in our bodies, particularly on the lipid profile, which can alter the cardiovascular risk of this population.

Objective: To study the impact of hormone therapy on the lipid profile and, consequently on cardiovascular risk, in transsexuals.

Methods: This study included a total of 15 articles, obtained through a search using the keywords "Transgendered Persons", "Transsexualism", "Cardiovascular" and "Lipids", on the PubMed platform and taking into account the established inclusion and exclusion criteria.

Results: Of the 15 articles selected, 3 had adolescents as their target population, while the remaining 12 articles referred to adults. Of these 12, 10 analyzed the impact on transsexual men and women, 1 only analyzed transsexual women and 4 only analyzed transsexual men. The results regarding the lipid profile were very varied, sometimes even controversial.

Discussion: The data analyzed showed a positive relationship between the use of hormone therapy in transsexual women and a reduction in cardiovascular risk. With regard to transsexual men, in most of the studies analyzed, cardiovascular risk increases due to changes in lipid profile. However, there were some limitations to the study which may have influenced its outcome.

Conclusion: The effect of hormone therapy in this population is still insufficiently understood, because despite the varied evidence that there is an impact on the lipid profile and, consequently, on cardiovascular risk, the results are not consistent with each other. It is therefore necessary to carry out further research into this urgent subject.

Keywords

Transgendered Persons; Transsexualism; Cardiovascular; Lipids.

Índice

Dedicatória	III
Agradecimentos	VII
Resumo	IX
Palavras-chave	X
Abstract.....	XI
Keywords	XII
Lista de figuras.....	XV
Lista de tabelas.....	XVII
Lista de acrónimos.....	XIX
1. Introdução	1
1.1 DISFORIA DE GÉNERO	1
1.2 TERAPIA HORMONAL RECOMENDADA NA DISFORIA DE GÉNERO.....	2
1.3 HORMONAS SEXUAIS E O SEU EFEITO NO ORGANISMO, ESPECIALMENTE A NÍVEL CARDIOVASCULAR	4
1.4 OBJETIVO	5
2. Materiais e métodos.....	7
3. Resultados.....	9
ADOLESCENTES	9
3.1 STOFFERS ET AL. (2019)(20).....	9
3.2 OLSON-KENNEDY ET AL. (2020) (18)	10
3.3 MILLINGTON ET AL. (2021)(19)	11
ADULTOS.....	12
3.1 ELBERS ET AL. (2003)(24).....	12
3.2 BERRA ET AL. (2006)(21)	14
3.3 TANGPRICHA ET AL. (2010)(22).....	14
3.4 WIERCKX ET AL. (2012)(25)	15
3.5 WIERCKX ET AL. (2014)(26)	16
3.6 KIEHN ET AL. (2017)(32).....	17
3.7 VITA ET AL. (2018)(27).....	18
3.8 SORELLE ET AL. (2019)(28).....	19
3.9 VELZEN ET AL. (2019)(30).....	20
3.10 VELZEN ET AL. (2021)(29).....	21
3.11 COCCHETTI ET AL. (2021)(31).....	23
3.12 EVEN ZOHAR ET AL. (2021)(23)	24
4. Discussão	37
4.1 ADOLESCENTES.....	38
4.2 MULHERES TRANSEXUAIS	38
4.3 HOMENS TRANSEXUAIS.....	40
4.4 LIMITAÇÕES E SUGESTÕES PARA O FUTURO	42
5. Conclusão.....	45

6. Referências bibliográficas 46

Lista de Figuras

Figura 1- Fluxograma da recolha de artigos.....	8
---	---

Lista de Tabelas

Tabela 1- Critérios de Disforia de Género em Adultos.	1
Tabela 2- Critérios de Disforia de Género em Crianças.	2
Tabela 3- Características dos estudos incluídos.	27

Lista de Acrónimos

ACP	Acetato de ciproterona
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CV	Cardiovascular
ENIGI	<i>European Network for Investigation of Gender Incongruence</i>
FSH	Hormona Folículo-estimulante
FtM	<i>Female-to-Male</i>
GnRH	Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
IDL	<i>Intermediate density lipoprotein</i>
IM	Intramuscular
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LH	Hormona Luteinizante
MtF	<i>Male-to-Female</i>
NO	Óxido-Nítrico
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
WPATH	<i>World Professional Association of Transgender Health</i>

1. Introdução

1.1 Disforia de Género

A transexualidade é a forma mais extrema da perturbação de identidade de género ou disforia de género.(1,2) Segundo o livro das DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), esta define-se como a convicção profunda de que a identidade de género- identidade psicológica como homem ou mulher- não corresponde ao sexo atribuído à nascença baseado apenas no exame sumário da genitália, durante um período não inferior a 6 meses. (3)

Para que o diagnóstico de disforia de género seja confirmado em indivíduos adultos é necessário que estes apresentem pelo menos duas destas manifestações: (2,3)

Tabela 1- Critérios de Disforia de Género em Adultos. (2,3)

Uma incongruência marcada entre o género que expressa e as características sexuais primárias e/ou secundárias.
Um desejo forte de alterar as características primárias e/ou secundárias para o género com que se identifica.
Um desejo forte de retirar as características primárias e/ou secundários do seu sexo
Um desejo forte de ser do género oposto
Desejo de ser tratado como um indivíduo do sexo oposto
Uma convicção forte de que tem os sentimentos típicos e reações consideradas normais para o sexo oposto.

Já nas crianças, é necessário que se verifiquem pelo menos 6 das seguintes características, durante mais de 6 meses: (3)

Tabela 2- Critérios de Disforia de Género em Crianças. (3)

Um forte desejo de ser do género oposto
Nos rapazes (sexo atribuído à nascença), uma forte preferência por se se vestirem com roupas mais femininas e resistência em vestir roupa mais masculina; nas meninas (sexo atribuído à nascença) uma forte preferência por vestir roupa masculina e resistência em vestir roupa feminina.
Preferência em desempenhar os papéis associados ao sexo oposto em fantasias ou teatros.

Uma forte preferência por amigos e colegas do sexo oposto.
Uma forte preferência por jogos, brinquedos, atividades estereotipicamente associadas ao outro sexo.
Nos rapazes (designados à nascença), uma forte preferência por vestir-se como o sexo oposto e nas raparigas (designadas à nascença), uma forte preferência pela roupa estereotipicamente de rapaz e uma resistência aumentada à roupa feminina.
Um desejo forte de alterar as características primárias e/ou secundárias para o género com que se identifica.
Um forte desconforto com a sua anatomia sexual.

Não existem dados que estimem concretamente os números reais, no entanto, estima-se que a prevalência de transgéneros esteja a aumentar a nível nacional e até mundial. Neste momento, a prevalência de disforia de género varia entre 0,005% e 0,014% em mulheres transexuais (pessoas que se identificam como feminino, mas cujo sexo atribuído no momento do nascimento foi masculino) e entre 0,002 e 0,003% para homens transexuais (pessoas com identidade de género masculina, mas cujo sexo registado no momento do nascimento foi feminino). No entanto, nem todas as pessoas com este diagnóstico procuram terapia ou ajuda especializada, pelo que os valores apresentados estão certamente subestimados. (3) Assim, as pessoas transexuais, ou seja, homens transexuais, também conhecidos, em inglês, pela sigla FtM (*female-to-male*), e mulheres transexuais, também descritos, em inglês, como MtF (*male-to-female*), sentem a necessidade de procurar terapias hormonais, e em alguns casos, submeter-se a cirurgias de resignação sexual, para que se possam sentir bem no seu próprio corpo. (1)

Para muitos, a terapia hormonal é o primeiro passo desta luta por um corpo correspondente com a sua identidade de género. No entanto, ainda muito pouco se sabe sobre os verdadeiros efeitos desta terapia no organismo humano. (4) Assim, estudar o efeito da adição suprafisiológica destas hormonas é de extrema urgência e importância.

1.2 Terapia hormonal recomendada na disforia de género

Segundo as *guidelines* do *The Endocrine Society*, adaptadas no livro *Standards of Care* publicado em 2022, as melhores terapêuticas hormonais podem variar consoante a população alvo, a idade dos indivíduos e o valor de hormonal final que se pretende atingir

com a terapia, pelo que é imperativo saber mais sobre quais os regimes apropriados em cada caso. (4,5)

No caso de adolescentes mulheres transexuais, a medicação adequada para induzir a puberdade feminina é: (a) 17 β -estradiol oral iniciado numa dose de 5 μ g/kg/dia e aumentado a cada 6 meses em 5 μ g/kg/dia, até um máximo de 20 μ g/kg/dia, quando se trata de pessoas pré-pubertárias. No caso de adolescentes pós-pubertários, a dose pode ser aumentada mais rapidamente, começando com 1 mg/dia durante 6 meses e, posteriormente, aumentando para 2 mg/dia; (b) 17 β -estradiol transdérmico inicial com uma dose de 6.25-12,5 μ g/24 h, titulado a cada 6 meses com 12,5 μ g/24 h de acordo com os níveis hormonais de estradiol. (4,5)

Em relação à terapêutica de adolescentes homens transexuais, o recomendado é 25 mg/m² /2 semanas, aumentando a cada 6 meses até se atingir uma dose de adulto e o alvo hormonal de testosterona.(4,5)

Já no caso dos adultos, os regimes hormonais são mais complexos e oferecem mais opções quer a nível de formulação, quer a nível de dosagem. Para as mulheres transexuais podem ser utilizadas qualquer uma destas opções: (a) Estradiol oral ou sublingual na dosagem de 2 a 6 mg/dia; (b) Estradiol transdérmico em adesivo 0,025-0,2 mg/dia; (c) Estradiol transdérmico em gel- pode ser aplicado na pele em diferentes formulações e com diferentes efeitos consoante a sua eficácia. Não se sabe precisar uma dosagem concreta; (d) Estradiol parental valerato ou cipionato de 5-30 mg intramuscular (IM) a cada 2 semanas ou 2-10 mg IM semanalmente. Nestes casos, a terapia com estrogénio pode ser complementada com anti-andrógenos: (a) espironolactona 100 a 300 mg/dia; (b) acetato de ciproterona 10 mg/dia; (c) Agonista da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH): 3,75–7,50 mg IM mensalmente ou 11.25-22.5 mg IM a cada 3/6 meses. (4,5)

Por fim, nos adultos homens transexuais, os regimes aprovados são: (a) Testosterona parental enantate ou cipionato: 50–100 mg IM/subcutâneo semanalmente ou 100–200 mg IM/subcutâneo a cada 2 semanas; (b) Testosterona Parental undecanoato: 1000 mg IM a cada 12 semanas ou 750 mg IM a cada 10 semanas;(6) (c) Testosterona transdérmica em gel 50-100 mg/dia ou (d) Testosterona transdérmica em adesivo 2,5-7,5 mg/dia.(4)

Como é possível comprovar, a oferta de terapias hormonais adequadas na transexualidade está cada vez mais desenvolvida. No entanto, continua a ser quase desconhecido o verdadeiro *outcome* destas terapias nos diferentes sistemas do nosso corpo que não os associados aos caracteres secundários. (4,5)

1.3 Hormonas sexuais e o seu efeito no organismo, especialmente a nível cardiovascular

Estas hormonas não são novas no nosso organismo e já muito se sabe sobre o seu efeito fisiológico. No entanto, todos estes tratamentos incluem doses de hormonas como o estradiol, testosterona, anti-androgéneos e agonistas de GnRH que, comprovadamente, provocam alterações (7–9) a nível do perfil lípidos e, conseqüentemente, podem aumentar o risco cardiovascular (CV) ou ter um papel protetor neste sistema.

O estrogénio endógeno está associado a um efeito cardioprotetor. Isto é possível observar ao longo do envelhecimento, em que, fisiologicamente, os valores de estrogénio vão diminuindo, aumentando a incidência morbidade e mortalidade cardiovascular na menopausa. Isto acontece devido aos efeitos desta hormona a nível do músculo liso vascular, em que impede o crescimento celular e a constrição através do aumento da produção de óxido-nítrico (NO), ao nível do endotélio onde tem um efeito vasodilatador devido ao NO, mantém um equilíbrio entre a fibrinólise e a coagulação, aumenta a angiogénese e altera indiretamente o perfil lipídico, provocando uma diminuição do colesterol e LDL (*Low density lipoproteins*) e um aumento do HDL (*High density lipoproteins*).⁽¹⁰⁾

Em relação aos androgéneos, contrariamente aos estrogénios, vários estudos demonstram que a administração de testosterona exógena para determinadas patologias e a sua diminuição associada ao envelhecimento, provoca um aumento dos níveis de LDL e de colesterol total e uma diminuição significativa do valor de HDL. ^(11,12) Inicialmente, estas alterações lipídicas eram associadas a um aumento do risco cardiovascular por aumento do risco de desenvolver aterosclerose. Conseqüentemente, esta aterosclerose é fator de risco para o desenvolvimento de vários eventos cardiovascular como: enfartes, angina de peito, acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca, arritmias, patologia valvular entre outros.⁽¹³⁾ No entanto, atualmente existem muitos estudos que tem demonstrado que a alteração do perfil lipídico devido à testosterona não é suficiente para provocar mais risco CV e, em conseqüência, maior mortalidade, uma vez que se tem verificado que valores baixos de testosterona podem estar associados a patologia cardiovascular, pelo que pode ser provado que esta tem um efeito protetor semelhante aos estrogénios. Assim, infelizmente, ainda não é possível concluir sobre o impacto da concentração desta hormona no nosso organismo.^(14–16)

Relativamente ao efeito dos análogos de GnRH, inicialmente estes bloqueiam os recetores de GnRH da hipófise, impedindo a libertação de hormona luteinizante (LH) e de hormona foliculo-estimulante (FSH) que, conseqüentemente, diminuem a secreção das hormonas sexuais (estrogénio e testosterona). (17)

Neste sentido, é possível concluir que todas as hormonas referidas acabam por ter um papel no sistema metabólico, no que concerne o perfil lipídico, o que pode afetar posteriormente o risco de desenvolver patologia cardiovascular. Isto porque, o aumento da concentração de lípidos é um fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose. Nesta doença, ocorre o desenvolvimento de um ateroma, que é formado por elementos celulares, colagénio e lípidos obtidos através das lipoproteínas de colesterol LDL, IDL (*Intermediate density lipoproteins*) e VLDL e das apoproteínas B-100 e B-48. Este ateroma, vai alojar-se no lúmen de um vaso, diminuindo o seu calibre, até que acaba por ocluir o vaso. No entanto, algumas lipo e apoproteínas são benéficas para o nosso organismo como é exemplo o HDL e as apo-A. (10) Mais uma vez é importante referir que o desenvolvimento de aterosclerose está envolvido no desenvolvimento das mais variadas patologias cardiovasculares, já referidas anteriormente, que podem, inclusive, ser determinantes para a vida. Nestes casos, o desenvolvimento da placa de ateroma, leva ao estreitamento do lúmen dos vasos do corpo, impedindo a completa passagem do sangue para os locais a jusante da placa, o que impossibilita a vascularização dos órgãos nestes locais. Uma vez que o suprimento arterial é insuficiente, os tecidos destes órgãos não recebem os nutrientes e oxigénio necessários, e não são removidos os componentes tóxicos, pelo que acabam por entrar em isquemia. Esta isquemia pode ser transitória ou permanente, podendo provocar diferentes *outcomes* no indivíduo dependendo do tempo de isquemia, do local envolvido, do grau de oclusão e de outros fatores relacionados ao próprio indivíduo.(13)

Neste sentido, é possível estabelecer uma relação direta entre a alteração das concentrações dos lípidos no nosso organismo e a alteração do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, mesmo que não seja consensual o impacto hormonal no perfil lipídico.

1.4 Objetivo

O objetivo desta dissertação é avaliar qual o impacto da terapia hormonal em transexuais a curto, médio e longo prazo, tendo em conta as concentrações e seguimento dos utentes, inicialmente no perfil lipídico do doente e, conseqüentemente, no risco cardiovascular. É imperativo entender o seu impacto para que esta população alvo, em constante crescimento,

Impacto da terapia hormonal no perfil lipídico e, conseqüentemente, no risco cardiovascular em transexuais

possa ter acesso a cuidados de saúde acessível e adaptados às suas necessidades, caso se verifique que comportam maior risco cardiovascular do que a população cisgênero (pessoas cujo gênero com que se identificam corresponde ao sexo atribuído à nascença).

2. Materiais e Métodos

Para a realização desta dissertação foi inicialmente realizada uma pesquisa na plataforma *PubMed* de artigos bibliográficos publicados, através dos operadores booleanos *AND* e *OR* e com recurso às seguintes palavras-chave: “*Transgendered Persons*”, “*Transsexualism*”, “*Cardiovascular*” e “*Lipids*”.

Neste caso, como os termos *Transgendered Persons* e *Transsexualism* são sinónimos, foi utilizado o operador booleano *OR* entre estes e o operador booleano *AND* entre os termos referidos anteriormente e *Lipids* e *Cardiovascular*. (((*Transgendered Persons*) OR (*Transsexualism*)) AND ((*Cardiovascular*) OR (*Lipids*))).

Através desta pesquisa, foram reunidos 336 artigos.

Os critérios de inclusão utilizados posteriormente nesta revisão foram:

- Artigos em inglês;
- Artigos originais;
- Artigos publicados após o ano 2000;
- Artigos que fazem referência à formulação e posologia da terapêutica hormonal utilizada durante o estudo.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Artigos escritos em língua não inglesa;
- Artigos não originais;
- Artigos fora do intervalo temporal de pesquisa;
- Artigos que não contemplam a formulação e a posologia da terapêutica hormonal utilizada durante o estudo;
- Artigos que não abordaram a alteração do perfil lipídico associado à terapêutica hormonal.

Após a aplicação de todos estes critérios, foram incluídos nesta dissertação um total de 14 artigos. Para além disto, foi ainda incluído um artigo obtido através da consulta de diferentes revisões sistemáticas, devido à sua relevância e enquadramento no tema, perfazendo um total de 15 artigos.

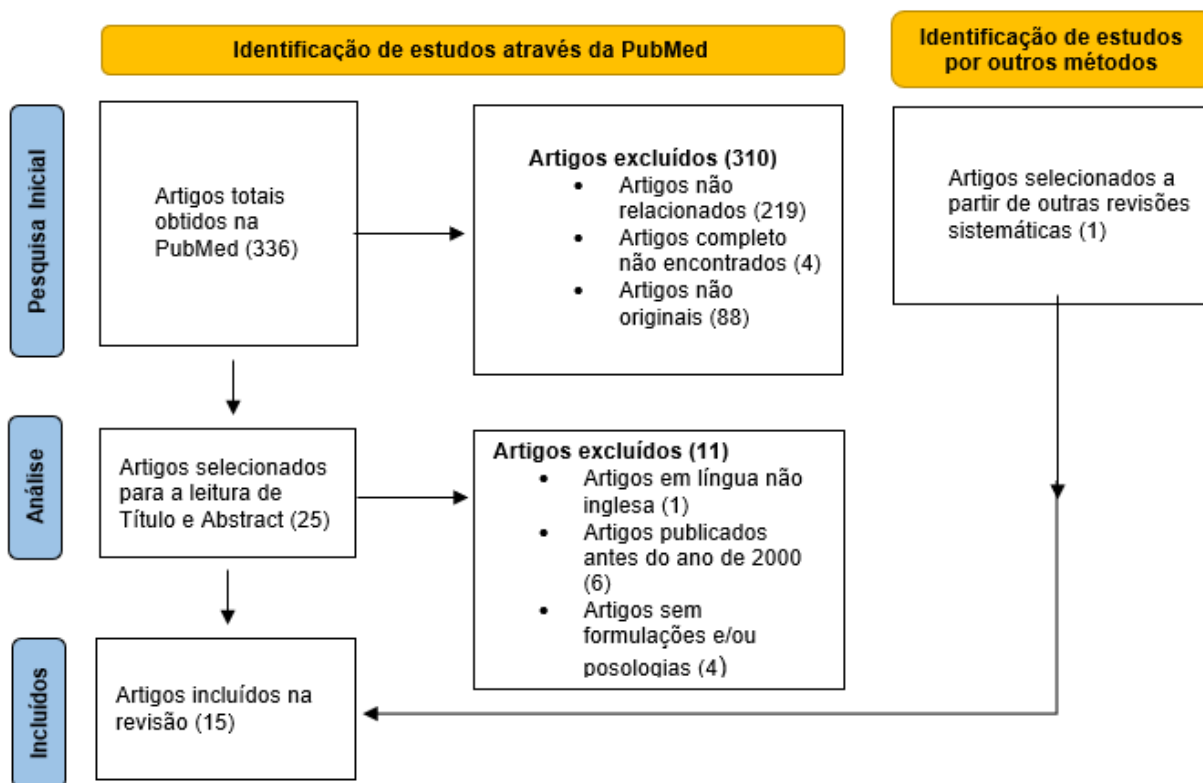


Figura 1- Fluxograma da recolha de artigos.

3. Resultados

Esta dissertação contou com a análise de 15 artigos. Estes podem ser subdivididos em diferentes categorias dependendo da população estudada. Em 3 destes, a população alvo são adolescentes: um entre os 12 e os 24 anos(18), um entre os 12 e os 23 anos(19) e outro não especifica as idades dos membros incluídos, mas refere que a idade de início do tratamento ronda os 11,8 anos de idade(20).

Entre os restantes 12 artigos, todos eles estudam populações adultas. No entanto, alguns focaram o seu objetivo apenas em populações transexuais de um determinado género, homens transexuais(19–22) ou mulheres transexuais(23), enquanto outros estudaram o impacto hormonal nos dois grupos(18,24–32).

Adolescentes

3.1 Stoffers et al. (2019)(20)

Este estudo observacional holandês retrospectivo, propôs-se a avaliar a eficácia e segurança da testosterona no tratamento de adolescentes homens transexuais.

Os participantes foram selecionados entre novembro de 2010 e agosto de 2018, sendo incluídos no estudo 62 homens transexuais. Todos eles foram tratados com GnRHa 3,75 mg a cada 4 semanas para inibir a puberdade, por pelo menos 6 meses antes de iniciar terapia hormonal. Após os 15/16 anos, os participantes que não demonstrassem problemas psicológicos, médicos ou sociais, ficavam elegíveis para começar terapia com testosterona. Esta começava com 25 mg/m²/2 semanas, aumentando a cada 6 meses para 50 mg/m²/2 semanas e, posteriormente para 75 mg/m²/2 semanas, até atingir uma dose total de 125 mg a cada 2 semanas. Caso, no momento de entrada no estudo, o adolescente já tivesse mais de 16 anos, as doses de testosterona podiam aumentar mais rapidamente começando com uma dosagem inicial de 75 mg/2 semanas, aumentando para 125mg/2 semanas após 6 meses.

Os resultados deste estudo demonstraram um decréscimo significativo durante os primeiros 6 meses do colesterol total de 4.59 ± 0.92 mmol/L para 4.24 ± 0.92 nmol/L (n =39; P =0,001) mas depois este voltou a aumentar lentamente e não diferiu significativamente nos 12 e 24 meses. O HDL decresceu significativamente durante os primeiros 6 meses de 1.58 ± 0.28 mmol/L para 1.33 ± 0.24 mmol/L (n= 39; P < 0,001) e

permaneceu assim, sem alterações. O LDL e os triglicéridos não sofreram alterações estatisticamente significativas. Neste sentido, conclui-se que pode ser necessário dar maior seguimento aos adolescentes nesta terapia, controlando e aconselhando sobre outras variáveis que também podem alterar o risco CV.

As limitações deste estudo foram a duração do mesmo ser inferior ao ideal e a não existência de um grupo de controlo que permitisse a comparação de resultados. Para além disso, não foi possível manter o seguimento da população estabelecida durante os 24 meses, pelo que os resultados obtidos referentes ao período de 12 meses inclui apenas 37 pessoas transexuais da população inicial e os referentes aos 24 meses apenas inclui 15 pessoas transexuais.

3.2 Olson-Kennedy et al. (2020) (18)

Este estudo longitudinal prospetivo americano, desenvolveu-se com o objetivo de avaliar o impacto fisiológico da terapia hormonal da disforia de género em adolescentes transexuais. Para isso, foram incluídos adolescentes entre os 12 e os 24 anos, entre fevereiro de 2011 e junho de 2013, obtendo, no total, uma população de 59 adolescentes transexuais (34 homens transexuais e 25 mulheres transexuais). Durante o estudo, as mulheres transexuais foram medicadas, inicialmente, com espironolactona 100-200 mg/dia oral ou análogos de GnRH em conjunto com 17 β estradiol (18 participantes tomaram estradiol oral de 1 a 6 mg/dia. Destas, 4 participantes trocaram o estradiol oral por estradiol injetável. As restantes 6 participantes começaram logo com estradiol injetável IM entre 20 e 30 mg IM a cada 2 semanas). Uma vez que os antiandrógenos não eram comparticipados, 28% dos participantes optaram por não os utilizar, sendo tratadas apenas com estradiol.

Já nos homens transexuais, a medicação dada foi testosterona cipionato subcutânea com doses entre 12,5 e 75 mg/semana (a maioria deles com doses entre 50 e 75 mg/semana). Dois dos participantes estavam simultaneamente fazer análogos de GnRH porque já o tinham começado antes da sua entrada no estudo.

Os participantes foram acompanhados durante 21-31 meses após início da terapia. A maioria, aquando da sua entrada no estudo, nunca tinha realizado terapia hormonal ou, em alguns casos, teria utilizado no máximo durante 3 meses.

No que concerne os resultados deste estudo após 24 meses de *follow-up*, nas adolescentes mulheres transexuais houve um aumento estatisticamente significativo no valor de HDL

(43,83 vs 50,91, $P < 0,001$), no entanto este permaneceu dentro dos valores normais para mulheres cisgénero. No caso dos adolescentes masculinos transexuais, verificou-se um decréscimo estatisticamente significativo do valor de HDL (51,74 vs 44,49, $P < 0,001$). Houve ainda alterações estatisticamente significativas no valor de triglicéridos no grupo de adolescentes homens transexuais, no entanto, sem valor clínico.

As limitações deste estudo são o facto da população alvo serem adolescentes, o que dificulta a colheita de dados, a adesão à terapia de modo correto e o *follow-up* esporádico, as barreiras monetárias para a obtenção de medicação e o facto da população estudada ser quase toda caucasiana e latina, ou seja, não representativa da população geral.

3.3 Millington et al. (2021)(19)

Através deste estudo *cohort* cross-sectional americano, examinaram-se os subtipos de lipoproteínas no perfil de 17 adolescentes homens transexuais, entre os 12 e os 23 anos de idade, tratados com testosterona.

Para analisar o perfil lipídico foi colhido plasma no Hospital Infantil BioBank em Boston, entre janeiro de 2017 e agosto de 2020. Posteriormente as amostras foram analisadas no Labcorp através de uma espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) no Vantera® 400 MHz, plataforma analisadora, usando o algoritmo de deconvolução RMN LipoProfile-4.

Todos os indivíduos a tomar medicação associada a efeitos metabólico-lipídico ou com condições médicas associadas a valores anormais de colesterol foram excluídos do teste.

Relativamente ao tratamento com testosterona, 12 adolescentes receberam 50 mg semanalmente de testosterona cipionato subcutânea, 4 adolescentes receberam 60 mg semanalmente e 1 adolescente recebeu 80 mg/semanalmente, todos da mesma formulação. A média de tempo de tratamento com testosterona foi de $1,2 \pm 0,8$ years. Antes do estudo, nenhum dos adolescentes tinha sido medicado com análogos de GnRH.

Posteriormente comparou-se este grupo de adolescentes com outros 2 grupos: um grupo de 32 adolescentes femininos cisgéneros (identidade de género correspondente ao sexo atribuído ao nascimento) e um grupo de 33 adolescentes masculinos cisgéneros. Todos eles tinham uma média de idades semelhante, valores semelhantes de pressão arterial e percentagens semelhantes de distribuição racial. No entanto, o valor de Índice de Massa

Corporal (IMC) era superior no grupo dos adolescentes transexuais pelo que todos os dados foram ajustados face a essa diferença.

Nos resultados observou-se que os perfis lipídicos dos adolescentes transexuais eram semelhantes aos perfis de adolescentes homens cisgêneros e mais aterogénicos comparativamente com o perfil lipídico de adolescentes femininas cisgêneros, uma vez que tinham valores mais elevados das partículas pequenas de LDL (435 ± 222 nmol/L vs. 244 ± 163 nmol/L, $p = 0.008$), tendo valores semelhantes no que concerne partículas de LDL de grandes dimensões. No entanto, como consequência do aumento de valor de LDL de partículas pequenas, no total, o grupo de adolescentes transexuais apresentou maior concentração de LDL do que as mulheres cisgênero (81 ± 27 mg/dL vs. 67 ± 19 mg/dL), mas esta alteração não foi estatisticamente significativa quando controlada com o valor de IMC.

Para além disso, os transexuais tiveram concentrações mais baixas de partículas grandes de HDL quando comparado com as cisgêneros femininos (1.5 ± 1.3 μ mol/L vs. 2.7 ± 1.2 μ mol/L, $p = 0.003$), sem alteração no HDL de partículas pequenas ou médias, o que provoca conseqüentemente valores mais baixos de concentração de HDL no geral quando comparado com mulheres cisgêneros (45 ± 12 mg/dL vs. 57 ± 11 mg/dL, $P = 0.007$), sendo semelhante aos valores de homens cisgêneros.

Os valores de triglicédeos não demonstraram alterações significativas quando comparados com os outros 2 grupos.

As limitações deste estudo basearam-se no facto não se conseguirem excluir variáveis externas como o consumo de tabaco, hábitos dietéticos e atividade física que podem ter influenciado os resultados, o facto das amostras não serem obtidas sempre em jejum não permitiram tirar conclusões totalmente corretas e, por fim, o facto da terapia hormonal com testosterona diminuir os valores de estrogénio e aumentar os de testosterona, não nos permite perceber de qual das hormonas é consequência o efeito nos lipídios.

Deste modo, de acordo com os três artigos apresentados, a dúvida permanece. Uma vez que estas alterações já se verificam em idades tão novas e com pouco tempo de tratamento, não será o impacto destas terapias em idades mais avançadas e por períodos de tempo mais longos ainda mais acentuado.

Adultos

3.1 Elbers et al. (2003)(24)

Neste estudo longitudinal prospectivo holandês, foi analisada uma população de 37 transexuais, 20 mulheres transexuais e 17 homens transexuais, não obesos, com idade média entre os 16 e os 36 anos, em relação ao efeito da terapêutica hormonal. A terapia hormonal recomendada neste estudo era nas mulheres transexuais: 100 µg/dia de etinil estradiol + acetato de ciproterona 100 mg/dia e nos homens transexuais: 250 mg/2 semanas IM de esteroides de testosterona.

Antes da entrada no estudo, todos os participantes foram avaliados, comprovando que todos eram eugonádicos e saudáveis (de acordo com o registo médico, exame físico e critérios bioquímicos), sem sinal de doença cardiovascular, Diabetes Mellitus ou doença renal.

Assim, este artigo desenvolvido no ano de 2002 e publicado no ano de 2003, contava com 37 transexuais, que nunca tinham realizado terapia hormonal anteriormente ao estudo, iniciando apenas, nesse momento, a terapêutica. Todos os participantes foram novamente avaliados após 2 e 12 meses de terapia.

Em relação ao perfil lipídico, foram utilizados *kits* de teste que determinavam o HDL, valores de triglicéridos e os valores de ácidos gordos. Inicialmente as amostras de plasma foram misturadas com 0,5ml de uma solução de cloreto de sódio com densidade de 1,0006kg/L. Posteriormente foram ultracentrifugadas a 510000g por 1h40min a 15°C com recurso a uma ultracentrifugadora *Beckman Optima-TLX*, com um ângulo fixo TLA 120 2 rotor. O sobrenadante, neste caso o VLDL, foi separado do infranadante onde se encontrava o HDL e o LDL. Para calcular o valor de HDL total e de HDL₃ foi utilizado um método de precipitação com um reagente de magnésio-dextransulfato. O colesterol total foi calculado em várias frações pelo equipamento *Cobas Bio-analyser*, através da ultracentrifugação e precipitação utilizando um *kit* enzimático e colorimétrico da *Boehringer Mannheim*. Por fim, o LDL foi calculado pela diferença entre o valor do colesterol no infranadante e o valor de HDL total e isolado através de uma ultracentrifugação entre 1,090 e 1,063 kg/L. Por fim, o tamanho do LDL foi determinado pela cromatografia de filtração em gel de alto desempenho.

Nos resultados obtidos neste estudo relativamente ao perfil lipídico, verificou-se que a terapia com testosterona provocou um decréscimo significativo do valor de HDL (-20%) e das suas sub-frações HDL₃ (-15%) e HDL₂ (-40%). Para além disso, houve um aumento dos triglicéridos em +33% e uma pequena diminuição do tamanho da molécula de LDL (-0,4%). Já no caso das mulheres transexuais, verificou-se um aumento do valor de HDL (+24%), que foi mais pronunciado no HDL₂ (+ 84%) e no HDL₃ (+11%), e o valor de LDL diminuiu significativamente em 12%, e, tal como nos homens transexuais, também diminuiu o

tamanho da sua partícula em -1,1%. Por fim, os valores de triglicéridos analisados em jejum também sofreram alterações, aumentando em +86%.

Assim, este estudo permite que se considere que a possibilidade de vir a desenvolver um evento cardiovascular aumenta quando associado à toma de testosterona, uma vez que o perfil lipídico torna-se mais aterosclerótico, mas não é possível tirar a mesma conclusão nas mulheres transexuais, porque alguns dos fatores alterados são cardioprotetores, enquanto outros são maléficos para o sistema cardiovascular.

No entanto, este estudo apresenta algumas limitações, uma vez que a amostra é demasiado pequena e o facto dos tratamentos escolhidos para as pessoas transexuais não serem, segundo as *guidelines* atuais, os recomendados para esta população, utilizando doses demasiado elevadas e formulações não aprovadas.

3.2 Berra et al. (2006)(21)

Este estudo dinamizado em Bolonha, Itália, teve como principal objetivo avaliar o efeito da testosterona como tratamento hormonal nos valores lipídicos serológicos de homens transexuais.

Para isso, foram seleccionados 16 homens transexuais, todos sem história familiar de hipercolesterolemia ou dislipidemia e com IMC entre os 19 e os 30kg/m². Como critério de inclusão era necessário que os participantes fizessem tratamento hormonal com 100 mg de testosterona enantate acompanhada de 25 mg de testosterona propionato IM a cada 10 dias durante 6 meses, altura em que seriam novamente avaliados.

As amostras de sangue eram colhidas após uma noite em jejum e conservadas a -20°C e analisadas apenas no final do estudo, para que pudessem ser comparadas diretamente.

Este estudo observacional, concluiu que em relação aos lípidos, não se verificou nenhuma alteração estatisticamente significativa no valor de LDL, nem do colesterol total, nem dos triglicéridos. No entanto, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa no HDL após 6 meses de tratamento com testosterona (valor observado no início do estudo: 1.7 ± 0.4 mmol/L e valor observado após 6 meses: 1.5 ± 0.4 mmol/L, $P < 0.005$). Este estudo não refere as limitações enfrentadas.

3.3 Tangpricha et al. (2010)(22)

Tangpricha et al. desenvolveu este *cohort* retrospectivo na *University General Clinical Research Clinic* em Boston, com o objetivo de estudar o efeito da terapêutica hormonal em homens transexuais ao nível do perfil lipídico.

No estudo participaram, 12 homens transexuais, que nunca tinham sido expostos anteriormente a terapia hormonal, que utilizaram esteres de testosterona ou testosterona cipionato ou testosterona enantate numa posologia que variou entre 50-125 mg a cada 2 semanas, durante 12 meses. Os indivíduos foram sujeitos à recolha de análises antes de entrarem no estudo e após 12 meses a fazer terapia hormonal. Estes resultados foram analisados pelo laboratório comercial *Quest Diagnostics* na Califórnia.

Tangpricha et al. verificou que o uso de testosterona provocou uma diminuição significativa no valor de HDL (antes da testosterona: 52 ± 11 vs após 12 meses de testosterona= 40 ± 7 , $P < 0.001$), sem alterações estatisticamente significativas no restante perfil lipídico. Assim, verificou-se a existência de um perfil lipídico mais aterogénico, pelo que podem ser necessários mais estudos para determinar o seu impacto no perfil cardiovascular.

3.4 Wierckx et al. (2012)(25)

Este estudo belga desenvolveu-se com o objetivo de avaliar os efeitos a longo termo da terapia hormonal em transexuais. Para tal, dividiu em 2 fases distintas. A primeira, ocorreu em 2007 e incluiu 50 mulheres transexuais que já tinham sido expostas a terapia hormonal, durante pelo menos 2 anos de tratamento, e após 6 meses da cirurgia de resignação sexual (orquiectomia e falectomia em conjunto com uma vaginoplastia). Antes da cirurgia, a terapia hormonal utilizada começou por ser com antiandrógenos com acetato de ciproterona (ACP) 50-100 mg/ dia até ao máximo de 1 ano e, posteriormente, era adicionado estrogénio exógeno em diferentes formulações (22 mulheres transexuais utilizaram 17β -estradiol gel 1,5 mg/dia, 3 mulheres transexuais optaram pelo adesivo transdérmico de estradiol 50 μ g/dia, 19 mulheres transexuais utilizaram o estradiol valerato oral 2 mg, 1 mulher transexual utilizou estriol 2 mg, 1 mulher transexual usou estradiol etinil 50 μ g e a restante mulher transexual utilizou estradiol etinil 120 μ g).

A segunda parte, desenvolveu-se em 2010 e incluiu 50 homens transexuais que estiveram sob terapia hormonal entre 1987 e 2009. Todos, exceto um, foram sujeitos a cirurgia histero-salpingo-ooforectomia e mastectomia pelo menos 2 anos antes de ser incluídos no

estudo e dois anos antes da cirurgia, pelo menos, esses utilizaram terapia hormonal de testosterona. 35 destes homens transexuais utilizaram 250 mg de esteres de testosterona parental IM a cada 2-3 semanas, 7 homens transexuais utilizaram testosterona undecanoato 1000 mg/12 semanas e os restantes 7 utilizaram testosterona transdérmica em gel 50 mg/dia.

Todos os participantes foram sujeitos a questionários sobre o seu historial médico, características dermatológicas, alterações na voz, qualidade de vida, funcionamento dos órgãos sexuais e resultados cirúrgicos. Posteriormente, todos foram novamente avaliados no Hospital Universitário de Ghent, na Bélgica. Nestas visitas programadas eram avaliados os valores de colesterol total através de métodos químicos de rotina.

Os resultados obtidos em relação ao perfil lipídico demonstram um menor valor de triglicéridos no grupo das mulheres transexuais, no entanto, quando comparado, e avaliando as restantes variáveis, o risco cardiovascular foi semelhante em ambos os grupos, pelo que, possivelmente não existe uma interação direta da terapia hormonal na alteração desse risco a longo prazo, quando associado à alteração da concentração lipídica.

Relativamente às limitações deste estudo, a amostra é pequena, o que dificulta tirar conclusões específicas sobre a incidência e prevalências das taxas de mortalidade na população geral. Para além disso, a idade média das mulheres transexuais é superior em aproximadamente 6 anos do que a média da idade dos homens transexuais, o que pode tornar o primeiro grupo mais suscetível a eventos CV. Por fim, o facto de ser um estudo *cross-sectional* impede que se estabeleçam relações de causalidade.

3.5 Wierckx et al. (2014)(26)

O *European Networks for Investigation of Gender Incongruence* (ENIGI) desenvolveu este estudo prospetivo entre fevereiro de 2010 e agosto de 2012, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança, a curto prazo, da terapia hormonal em transexuais. Para isso, utilizou uma população de 53 homens transexuais e 53 mulheres transexuais.

Durante 1 ano, os homens transexuais foram medicados com testosterona undecanoato 1000 mg/6 semanas IM. No caso de serem intolerantes a esta medicação, era lhes receitado esteres de testosterona IM (testosterona decanoato 100 mg, testosterona isocipionato 60mg, testosterona fenilpropionato 60 mg ou testosterona proprionato 30 mg/mL) a cada 2 semanas. As mulheres transexuais com menos de 45 anos foram medicadas com 50 mg

de ACP combinado com 4 mg de estradiol valerato diariamente. As mulheres transexuais com mais de 45 anos (n=13), foram medicadas com 50 mg de ACP diariamente em combinação com transdérmico adesivo de 17- β estradiol 100 μ g/ dia. Se não tolerassem esta medicação, era receitado 17- β estradiol transdérmico em gel 2 mg/ 2 vezes ao dia ou 4 mg endovenosos.

Dados descritivos de cada paciente foram recolhidos, incluindo avaliação física e psicológica, historial médico, medicação habitual e tomada recentemente, historial médico familiar, status fumador e consumo de álcool.

Os valores do perfil lipídico foram avaliados segundo métodos químicos clínicos habituais.

Nas mulheres transexuais, os resultados obtidos foram favoráveis ao nível do perfil lipídico, verificando-se um decréscimo da concentração de colesterol total e de LDL-C durante a terapia com estrogénio oral e transdérmico. Os triglicéridos diminuíram apenas com estrogénio transdérmico, mas não foi estatisticamente significativo. A terapia hormonal em homens transexuais induziu um painel lipídico menos favorável, uma vez que aumentou os valores de colesterol total e o LDL, mas não foram estatisticamente significativos, o valor dos triglicéridos aumentou (69.0 (51.7–89.5) vs 81.1 (65.3–124.6), $P < 0,001$), enquanto que os valores de HDL diminuíram (56.3 ± 12.7 vs 47.8 ± 10.7 , $P < 0,001$).

A limitação deste estudo passa por ser a variação de idades entre os grupos, sendo que as mulheres transexuais são mais velhas podendo ter mais efeitos associados não só a terapêutica, mas também à idade mais avançada.

3.6 Kiehn et al. (2017)(32)

Este estudo retrospectivo americano, propôs-se a estudar o impacto da terapia hormonal para transexuais a nível antropomórfico ou metabólico, numa população escolhida entre 1 de janeiro de 2008 e 28 de fevereiro de 2014.

Para isso, reuniu uma população de 33 mulheres transexuais e 19 homens transexuais, que nunca tinham realizado terapia hormonal anteriormente, e fez o seu seguimento durante 18 meses, sendo a primeira visita após 3-6 meses do início do estudo e a segunda visita entre os 6 e os 18 meses.

Todos os indivíduos incluídos no estudo tiveram os seus dados demográficos, altura, peso, IMC, status de fumador, historial médico e etnia recolhidos.

A terapia instituída neste estudo nas mulheres transexuais foi: 50% das mulheres transexuais optaram, em média, por 1,44 mg/dia de estrogénio oral (na primeira visita) e 1,71 mg/dia (segunda-visita), as restantes utilizaram estrogénio IM (22% na primeira visita e 36% na segunda visita) ou estrogénio transdérmico (22% na primeira visita e 14% na segunda visita). Para além disso, a maioria utilizou espironolactona numa média de 100 mg/dia.

Os homens transexuais foram medicados 75% com testosterona IM 11 mg/dia em média, mas fazendo doses mais elevadas a cada 2 semanas, enquanto que os restantes 25% faziam doses mais pequenas injetadas a cada semana.

Os resultados do estudo demonstraram nos homens transexuais um decréscimo do HDL, um aumento de LDL e um decréscimo de triglicéridos. No entanto, nenhuma destas alterações foi estatisticamente significativa. Nas mulheres transexuais apenas o aumento do HDL na primeira visita foi estatisticamente significativo nos parâmetros lipídicos, no entanto na segunda visita este já não foi significativo.

Apesar de se considerar necessário que estas populações tenham maior acompanhamento devido ao desconhecimento sobre os potenciais efeitos da terapia hormonal, neste caso esta demonstrou ser benéfica no que concerne os valores lipídicos.

No entanto, existiram várias limitações uma vez que a população em causa era muito nova (média das idades= 31 nas mulheres transexuais e 27 nos homens transexuais) e o facto das visitas não terem sido todas realizadas nos mesmos intervalos de tempo, inclusive o número de pacientes a estarem presente na visita número 2 foi inferior aos presentes na visita 1, o que impede que as conclusões sejam totalmente fidedignas.

3.7 Vita et al. (2018)(27)

Este *cohort* retrospectivo italiano, realizado entre janeiro de 2012 e fevereiro de 2017, reuniu uma população de 32 transexuais (21 mulheres transexuais e 11 homens transexuais) com o objetivo de estudar as alterações hormonais e metabólicas da terapia hormonal em transgéneros.

Neste estudo, a terapia hormonal dos homens transexuais foi testosterona enantate IM a cada 2-4 semanas (n=10) ou testosterona undecanoato (n=1). A terapia hormonal das mulheres transexuais foi estradiol oral: etinilestradiol (n=4) ou valerato 2-6 mg/dia (n=17) inicialmente. No entanto, como o primeiro não era detetado pelo equipamento que

contabilizava os valores de 17 β -estradiol, os 4 participantes tiveram de mudar de terapia para estradiol valerato oral 2-6 mg/dia. Todas as mulheres transexuais foram receitadas com ACP 50-100mg/dia. A média de tratamento foi de 20,5 meses e os participantes só podiam entrar no estudo se anteriormente não tivessem realizado terapia hormonal.

Vita et al. concluiu que, nas mulheres transexuais, o valor de colesterol total e de HDL estava correlacionado negativamente com o valor de estradiol, isto é, com a subida dos valores de estradiol com o tratamento, o colesterol total e o HDL diminuíram ($r = -0.341$, $P = 0.04$; $r = -0.338$, $P = 0.05$, respetivamente), no entanto, as alterações não foram estatisticamente significativas. Outra conclusão pertinente foi que o efeito no perfil lipídico foi maior quanto maior foi a dosagem do estradiol, ou seja, obtiveram-se mais alterações nos participantes a tomar estradiol valerato 6 mg/dia.

No caso dos homens transexuais, o valor de 17 β -estradiol correlacionou-se positivamente com os valores de HDL, isto é, a diminuição deste valor levou a uma diminuição acentuada do valor de HDL.

As limitações deste estudo foram o facto da amostra ser pequena e, em segundo lugar, o facto ser um estudo retrospectivo durante 30 meses o que não nos permite manter as variáveis externas controladas durante o mesmo período.

3.8 SoRelle et al. (2019)(28)

Este estudo retrospectivo dinamizado nos Estados Unidos da América, teve como objetivo avaliar o impacto da terapia hormonal nos parâmetros laboratoriais de transexuais.

Para isso foram incluídos 183 mulheres transexuais e 119 homens transexuais, que frequentaram a o hospital *System and Health Parkland* em Dallas e a clínica da comunidade *Resource Center Dallas*, entre 2007 e 2017. Durante este período recolheram-se dados demográficos, historial médico, tempo com terapia hormonal, e valores laboratoriais referentes à contagem de células sanguíneas, painel metabólico, funções hepáticas, painel lipídico e concentrações das hormonas sexuais. Segundo estes dados, foram excluídos todos os participantes que apresentassem níveis superiores a 400 mg/dL de triglicéridos.

Assim, a amostra foi dividida em 2 grupos, um com 163 pessoas transexuais, 100 mulheres transexuais e 63 homens transexuais, que já tinham realizado 6 meses de terapia hormonal e um grupo de 149 pessoas transexuais, 62 homens transexuais e 87 mulheres transexuais,

que nunca tinham realizado terapia hormonal antes do estudo. As mulheres transexuais tomaram estradiol oral entre 2-8 mg/dia e os homens transexuais foram receitados com entre 35-300 mg de testosterona parental IM a cada 1-2 semanas.

Para a realização do estudo, os *assays* laboratoriais foram realizados no *LabCop* no caso da clínica comunitária e no *Parkland Hospital Laboratory* para os pacientes do hospital. Em ambos os casos, a plataforma utilizada para avaliar o perfil lipídico foi a *Roche Cobas*.

Os resultados obtidos demonstraram que não se verificaram alterações estatisticamente significativas no caso das mulheres transexuais a tomar estrogénio, enquanto que a toma de testosterona em homens transexuais resultou num aumento dos triglicéridos ($P=0.0009$; $d=0.59$) e numa diminuição dos valores de HDL ($P < 0.0001$; $d=0.70$).

As limitações deste estudo estão relacionadas com o facto dos tratamentos hormonais terem dosagens demasiado variadas, o que não foi tido em conta na obtenção dos resultados porque o número de membros em cada terapia era muito reduzido. Em conclusão, mais estudos devem ser realizados para avaliar concretamente o impacto das diferentes terapêuticas, tendo em conta as dosagens e formulações, ao nível do perfil lipídico.

3.9 Velzen et al. (2019)(30)

Velzen et al., estudo holandês, procuraram avaliar o impacto da testosterona nos homens transexuais e do estrogénio associado a ACP nas mulheres transexuais ao nível do sistema cardiometabólico, mais concretamente ao nível dos lípidos e da pressão arterial, após 1 ano de tratamento.

Este estudo observacional prospetivo, inclui 242 mulheres transexuais e 188 homens transexuais, estudados entre junho de 2010 e novembro 2017 no ENIGI, uma entidade que tem atualmente 4 focos na Europa (Amesterdão, Gent, Oslo e Florença).

Os critérios para entrar no estudo, incluíam ser totalmente *naive* face à terapia hormonal, começando apenas a sua utilizando aquando da entrada no estudo e tinham de ter conhecimento básico sobre a língua para que pudessem entender as complicações associadas à terapia e metodologia associada. Neste caso, só foram incluídos indivíduos seguidos em Amesterdão e em Gent.

A mulheres transexuais foram medicadas com estradiol valerato oral 2 mg/2 vezes ao dia (144 mulheres transexuais) acompanhado com ACP 50 mg/dia. No caso das mulheres

transexuais com mais de 45 anos, optou-se por trocar o estradiol oral por estradiol transdérmico adesivo 1 mg/dia (98 mulheres transexuais).

Os homens transexuais seguiram um regime terapêutico com testosterona undecanoato 100 mg/a cada 12 semanas (79 homens transexuais), no caso de estarem a ser seguidos em Gent, enquanto que em Amesterdão foi receitado testosterona gel 50 mg/dia (47 homens transexuais) ou esteroides de testosterona IM 250 mg/2 semanas (62 homens transexuais).

As medições analíticas dos valores a analisar foram realizadas através da colheita sanguínea no momento de entrada no estudo e após 12 meses de terapia. Todas as amostras foram analisadas no mesmo laboratório, quer as de Amesterdão como as de Gent. A medição do colesterol total e dos triglicéridos foi realizada, em ambos os locais, através do método enzimático (*Roche Cobas 800 modelo c502, Roche Diagnostics* na Alemanha) com um *interassay* com coeficiente de variação entre 1,6% e 1,9%, respetivamente em Amesterdão e Gent. Os valores de LDL, em ambos, foram obtidos através da fórmula de *Friedewald*.

Velzen et al. concluiu que os valores de LDL aumentaram 0.32 mmol/L (95% CI, 0.22 to 0.42), HDL diminuíram 0.17 mmol/L (95% CI, 0.12 to 0.21), os triglicéridos aumentaram 0.26 mmol/L (95% CI 0.21 to 0.31), tudo nos homens transexuais. Não se verificaram alterações nos lípidos associados à formulação de testosterona utilizada. Nas mulheres transexuais, verificou-se um decréscimo de LDL de 0.16 mmol/L (95% CI, 0.09 to 0.22), HDL-C diminuiu 0.13 mmol/L (95% CI, 0.10 to 0.16), e os níveis de triglicéridos também diminuíram 0.09 mmol/L (95% CI, 0.05 to 0.13). Em nenhum dos grupos foi possível estabelecer uma correlação entre o decréscimo da hormona em causa a ser tomada pelo indivíduo e a alteração dos lípidos diretamente.

Assim, verifica-se que os estrogénios parecem ter um efeito protetor no sistema cardiovascular, enquanto que a testosterona parece não ser favorável. São necessários mais estudos para se concluir sobre o verdadeiro efeito de terapia hormonal nos lípidos.

No entanto, este estudo tem limitações como por exemplo o facto de não serem contabilizados fatores externos, como comportamentos dos indivíduos, que podem influenciar os resultados, uma vez que se utilizou estradiol transdérmico em mulheres com mais de 45 anos, a comparação com os valores obtidos com estrogénio oral é limitada, até mesmo pela diferença de idades. Por fim, como as mulheres transexuais tomaram estradiol juntamente com ACP, não é possível estabelecer a diferença de resultados do estradiol isoladamente ou da combinação dos dois.

3.10 Velzen et al. (2021)(29)

Este estudo realizado pela ENIGI estabeleceu o objetivo de avaliar o impacto da terapia hormonal na capacidade de efluxo do colesterol (CEC)-HDL. O CEC é a capacidade do HDL remover o colesterol as paredes das artérias e, como tal, é um excelente preditor do risco cardiovascular. Inversamente, a capacidade de carregamento de colesterol (CLC) refere-se à capacidade dos macrófagos de armazenar mais colesterol nas suas paredes, sendo um mau indicador para o risco CV.

Neste estudo observacional, realizado entre junho de 2010 e novembro de 2017, foram incluídos 15 homens transexuais e 15 mulheres transexuais. Para entrar no estudo, os participantes não podiam já ter sido expostos a terapia hormonal, não podiam ter doenças cardiovasculares ou medicação que alterasse o perfil lipídico. Os participantes foram seguidos durante 12 meses de tratamento.

No caso dos homens transexuais, podiam optar por testosterona gel 50 mg/dia, esteroides de testosterona IM 250 mg a cada 3 semanas ou 1000 mg de testosterona undecanoato injetável a cada 12 semanas. As mulheres transexuais tomaram estradiol oral valerato 2 mg/2 vezes ao dia ou adesivos transdérmicos de 100 µg/dia a cada 2 semanas. Para além disso, todas foram receitadas com ACP 50 mg/dia.

O colesterol total, triglicéridos e HDL-C foram medidos através de um método enzimático *Roche Cobas* modelo 800 c502 na Alemanha, com um *inter-assay* com coeficiente de variação entre 1,6%, 1,9% e 1,3% respetivamente. Os valores de LDL-C foram calculados com recurso à fórmula de *Friedewald*. O HDL-CEC foi avaliado a partir da fração de HDL. O valor de HDL foi isolado através de precipitação das lipoproteínas que continham apo-B. Este procedimento permitiu obter o valor biológico de HDL que, quando comparado com o valor de HDL obtido por ultracentrifugação, permite concluir o valor de HDL-CEC.

Os resultados demonstraram que, nos homens transexuais, não existiram mudanças significativas ao nível do colesterol total nem do LDL, mas existiu uma subida significativa do valor dos triglicéridos (0,72 vs 0,90, $P < 0,05$). O HDL-C diminuiu em 19,6% (95%CI: -33.5; -5.6). Nas mulheres transexuais, o colesterol total e o LDL diminuíram (4,8 vs 4,47, $p < 0,05$ e de 2,97 vs 2,84, $P < 0,05$, respetivamente), o HDL diminuiu em 14.3% (95%CI: -22.2; -6.4) e não se verificaram alterações ao nível dos triglicéridos.

Os valores de HDL-CLC foram obtidos através dos macrófagos THP-1.

Relativamente ao valor de HDL-CEC, nas homens transexuais, após 12 meses de tratamento, verificou-se um decréscimo do seu valor em 10.8% (95%CI: -14.3;-7.4). Não

se comprovaram diferenças estatisticamente significativas nos homens transexuais. No caso dos HDL-CLC não se verificaram alterações em ambos os grupos.

Apesar deste parâmetro não ter sido avaliado em mais nenhum estudo, permitiu-nos observar uma possível relação com o aumento do risco CV nas mulheres transexuais a tomar estradiol. Deste modo, pode ser importante incluir este fator em estudos posteriores, para que a avaliação do risco seja mais fidedigna e adequada.

Relativamente às limitações, este estudo não teve em conta as diferentes formulações terapêuticas.

3.11 Cocchetti et al. (2021)(31)

Este estudo observacional prospetivo, realizado pelo ENIGI, recolheu dados de 309 participantes (165 homens transexuais e 144 mulheres transexuais) da sua base de dados, e avaliou as implicações cardiovasculares a longo termo da terapia hormonal, após dois anos.

Os participantes selecionados recorreram a estes centros após janeiro de 2010, e todos os que não tinha anteriormente sido sujeitos a terapia hormonal, que tinham idade entre 20 e os 50 anos, sem historial de cancro ou doença cardiovascular de base foram incluídos no estudo. Foi-lhes exigida a recolha de dados e análises no momento de entrada no estudo, após 12 meses e após 24 meses.

O tratamento utilizado pelas mulheres transexuais após entrarem no estudo foi estradiol oral valerate entre 2 e 6 mg/ dia no caso de 102 participantes, estrogénio transdérmico 25-50 mg/dia em 25 participantes e estradiol valerate transdérmico em gel 1 a 3 mg/dia para 17 participantes. As 136 mulheres transexuais do estudo foram, adicionalmente, medicadas com ACP 50-100mg/dia. As mulheres com 45 anos ou mais foram aconselhadas a optar por estradiol transdérmico em substituição do estradiol oral. Os homens transexuais utilizaram testosterona undecanoato 1000 mg/12 semanas IM em 156 participantes, testosterona enantate 250-500 mg/28 dias em 6 participantes e testosterona transdérmica em gel 5-6 mg/dia em 3 participantes.

Os valores de colesterol total, HDL-C e triglicéridos foram calculados através de métodos químicos normais e o valor de LDL foi obtido através da fórmula *Friedewald*.

Através dos dados género, idade, uso de hipertensores, hábitos tabágicos, história de diabetes, pressão sistólica e IMC ou valores de colesterol total e HDL foi utilizada a fórmula

de cálculo *Framingham* do risco CV, que avalia o risco CV, em pessoas entre os 20 e os 59 anos de idade.

Cocchetti et al. concluiu que ambos os homens e mulheres transexuais sofreram alterações significativas nos valores lipídicos. Nos homens transexuais o perfil lipídico tornou-se menos favorável, uma vez que o valor de colesterol total e de triglicéridos aumentou (5.58; 95% CI, 1.82–9.34 mg/dL e 8.70; 95% CI, 3.84 –13.56 mg/dL, respectivamente), o valor de LDL também aumentou 8.01 mg/dL (95% CI, 4.56–11.45), enquanto que os valores de HDL diminuíram 4.63 mg/dL (95% CI, 3.10–6.17). Nas mulheres transexuais, o valor de colesterol total diminuiu 7.66 mg/dL (95% CI, 2.94–12.39), os valores de triglicéridos diminuíram 7.66 mg/dL (95% CI, 2.94–12.39) e os valores de LDL também diminuíram 4.65 mg/dL (95% CI, 0.74–8.56). Os valores de HDL não sofreram alterações estatisticamente significativas.

Estes dados foram posteriormente utilizados para calcular o risco CV pela fórmula referida anteriormente, e concluiu-se que existiu um aumento do risco CV de eventos gerais- definidos anteriormente como insuficiência coronária, *angina pectoris*, AIT, claudicação intermitente e insuficiência cardíaca congestiva- 1.44% (95% CI, 0.60–2.29) e eventos CV grandes- referidos anteriormente como morte coronária e enfarte agudo do miocárdio- (0.68%, 95% CI 0.21 –1.16) comparativamente com o risco calculado no início para homens transexuais. Uma diminuição não estatisticamente significativa foi observada no risco CV nas mulheres transexuais.

Uma limitação deste estudo passa pela ausência de um grupo controle sem toma de medicação. Para além disso, alterações no estilo de vida e nos comportamentos podem ter surgido apenas depois do início do tratamento, pelo que são variantes que podem acabar por influenciar o resultado e que não foram tidas em conta durante o estudo. Por fim, não foi avaliado o uso de drogas psicotrópicas que podem ter efeitos no perfil metabólico. A fórmula 30 anos- *Framingham* CV é baseado num algoritmo está desenhado para avaliar o impacto de alguns fatores no risco CV em pessoas cisgénero, no entanto, não foi tido em conta que a mesma alteração, em pessoas transexuais pode ter um impacto diferente.

3.12 Even Zohar et al. (2021)(23)

Este estudo *cohort* retrospectivo, foi desenvolvido em Israel, mais concretamente no Instituto de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Hipertensão no *Tel Aviv-Sourasky Medical Center*, entre janeiro de 2003 e outubro de 2018.

O objetivo deste estudo consistia em avaliar o impacto, eficácia e segurança da terapia hormonal com ACP no tratamento de mulheres transexuais eugonadais, comparando a eficácia do tratamento com baixas doses de ACP com a eficácia do tratamento com altas doses de ACP.

Para tal, definiram-se dois grandes grupos de mulheres transexuais, um deles com 38 pessoas numa dose baixa de ACP (10 mg/dia) e noutro grupo, uma população de 26 mulheres transexuais sujeitas a doses elevadas de ACP (50 mg/dia em 20 mulheres transexuais e 100 mg/dia em 6 mulheres transexuais). Esta alteração na concentração deveu-se à atualização dos protocolos de utilização destas terapêuticas, uma vez que foram sendo publicados vários estudos que relatavam maior eficácia em doses mais baixas de ACP. Assim, os dados foram recolhidos entre 2003 e 2013 no grupo com doses mais elevadas e entre 2016 e 2018 no grupo com concentrações mais baixas. Das 38 pessoas do primeiro grupo referido, 6 mulheres transexuais foram incluídas apesar dos dados serem de 2003- a 2013, uma vez que foram tratadas apenas com 20 mg/dia de ACP.

Para além da ACP, as mulheres transexuais eram tratadas com 17β -estradiol na forma de adesivo transdérmico (83.7 ± 36.5 mg estradiol/dia), ou na forma de gel transdérmico (3.8 ± 1.2 g/dia) ou oral (4.1 ± 1.7 mg/dia), sendo que neste último a dosagem de estradiol oral era maior no grupo associado a ACP mais alto.

Após realizar a seleção da população em estudo, foram avaliados, através de *kits de Assay*, e recolhidos os dados dos pacientes no que concerne a sua idade, peso, altura, valores de pressão arterial, enzimas hepáticas, valores hormonais e perfil lipídico. O *follow-up* destes doentes foi feito a cada 3-6 meses na clínica e os parâmetros voltavam a ser novamente recolhidos.

Os resultados obtidos demonstraram que em ambos os grupos o valor de triglicéridos diminuiu, de 75,8mg/dL para 63,8 mg/dL, com um $p=0,049$ no caso do grupo com baixas dosagens, e de 113,7 mg/dL para 92,5mg/dL no grupo com altas dosagens de ACP. De resto, não existiram alterações significativas nos valores de colesterol total, HDL e LDL durante o tratamento.

Assim, uma vez que ainda não existem evidências concretas que estabeleçam uma relação causa-efeito dose-dependente, podemos concluir, que no parâmetro relativo aos lípidos, nenhuma das doses é mais segura que a outra, no entanto, demonstrou-se que doses mais

baixas de ACP são mais seguras noutro parâmetros, o que vai de encontro com os valores apresentados pela associação *The Endocrine Society*.

Infelizmente, este estudo teve algumas limitações inerentes, uma vez que é um estudo retrospectivo, os dados foram recolhidos antes, pelo que podem estar parcialmente incompletos ou incorretos. Outra limitação é o facto dos dados analisados através das análises sanguíneas terem sido colhidas em diferentes laboratórios e durante vários anos o que não assegura que tenham sido utilizados os mesmos valores de referência ou *de cut-offs*.

Tabela 3- Características dos estudos incluídos.

Adolescentes				
Autor e ano	Local	Amostra	Tratamento e Posologias utilizados	Principais resultados
Stoffers et al. (2019)	Holanda	62 homens transsexuais	<ul style="list-style-type: none"> • GnRHa 3,75mg a cada 4, por pelo menos 6 meses antes de iniciar terapia hormonal com testosterona. • Após os 15-16 anos, os adolescentes elegíveis começavam a terapia com testosterona 25mg/2 semanas, aumentando a cada 6 meses até uma dose total de 125 mg/2 semanas. • Caso no momento de entrada no estudo, o adolescente já tivesse mais de 16 anos, as doses de testosterona podiam aumentar mais rapidamente começando com uma dosagem inicial de 75mg/2 semanas, aumentando para 125mg/ 2 semanas após 6 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> • Decréscimo significativo durante os primeiros 6 meses do colesterol total de 4,59 vs 4,24 (n =39, P<0,001) mas depois este voltou a aumentar lentamente e não diferiu significativamente nos 12 e 24 meses. • HDL decresceu significativamente durante os primeiros 6 meses (1,58 vs 1,33mmol/L (n= 39; P < 0,001) e permaneceu sem alterações nos restantes meses. • O LDL e os triglicéridos não sofreram alterações estatisticamente significativas.

Olson- Kennedy et al. (18) 2020	Estados Unidos da América	59 adolescentes transexuais (34 homens transexuais e 25 mulheres transexuais)	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espironolactona 100-200mg/dia oral ou análogos de GnRH em conjunto com 17-β estradiol (18 participantes tomaram estradiol oral de 1 a 6 mg/dia. Destas, 4 participantes trocaram o estradiol oral por estradiol injetável. As restantes 6 participantes começaram logo com estradiol injetável IM entre 20 e 30mg IM a cada 2 semanas). <p>Homens Transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testosterona cipionato subcutânea com doses entre 12,5 e 75mg/semana (a maioria deles com doses entre 50 e 75mg/semana). • Dois dos participantes estavam simultaneamente fazer análogos de GnRH. 	<p>Mulheres Transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento significativo de HDL (43,83 vs 50,91, P<0,001), no entanto este permaneceu dentro dos valores normais para mulheres cisgénero. <p>Homens Transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decréscimo estatisticamente significativo do valor de HDL (51,74 vs 44,49, P<0,001). • Existiram alterações estatisticamente significativas no valor de triglicéridos, no entanto, sem valor clínico.
--	---------------------------------	--	--	---

Millington et al. (19) 2021	Estados Unidos da América	17 homens transexuais	<ul style="list-style-type: none"> • 50mg semanalmente de testosterona cipionato subcutânea (n=12). • 60mg semanalmente de testosterona cipionato subcutânea (n=4). • 80mg/semana de testosterona cipionato subcutânea (n=1). 	<ul style="list-style-type: none"> • Valores mais elevados das partículas pequenas de LDL (435 ± 222 nmol/L vs. 244 ± 163 nmol/L, $p = 0.008$) quando comparados com o grupo feminino cisgênero. • Maior concentração de LDL do que as mulheres cisgênero (81 ± 27 mg/dL vs. 67 ± 19 mg/dL). • Concentrações mais baixas de partículas grandes de HDL comparado com as cisgêneros femininos (1.5 ± 1.3 μmol/L vs. 2.7 ± 1.2 μmol/L, $p = 0.003$), o que provoca conseqüentemente valores mais baixos de concentração de HDL quando comparado com mulheres cisgêneros (45 ± 12 mg/dL vs. 57 ± 11 mg/dL, $P = 0.007$), sendo semelhante aos valores de homens cisgêneros.
------------------------------------	---------------------------	-----------------------	--	---

Adultos

Elbers et al. (24) 2003	Holanda	37 transexuais (20 mulheres transsexuais e 17 homens transsexuais)	<p>Mulheres transexuais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100µg/dia de etinil estradiol em conjunto com acetato de ciproterona 100mg/dia. <p>Homens transexuais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 250mg/ 2 semanas IM de esterés de testosterona. 	<p>Mulheres transexuais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento do valor de HDL (+24%) que foi mais pronunciado no HDL2 (+ 84%) e no HDL3 (+11%). • O valor de LDL diminuiu significativamente em 12% e diminuição do tamanho da partícula em -1,1%. • Aumento dos triglicéridos em 86%. <p>Homens transexuais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decréscimo significativo do valor de HDL (-20%) e das suas sub-frações HDL3 (-15%) e HDL2 (-40%). • Aumento dos triglicéridos em 33%. • Diminuição do tamanho da molécula de LDL (-0,4%).
Berra et al. (21) 2006	Itália	16 homens transsexuais	<ul style="list-style-type: none"> • 100mg de testosterona enantate acompanhado com 25mg de testosterona propionato IM a cada 10 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição estatisticamente significativa no HDL após 6 meses (1.7 ± 0.4 mmol/L vs 1.5 ± 0.4 mmol/L, P <0.005, após 6 meses de estudo).
Tangpricha et al. (22) 2010	Estados Unidos da América	12 homens transsexuais	<ul style="list-style-type: none"> • Esterés de testosterona/ testosterona cipionato/ testosterona enantate entre 50-125mg/2 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição significativa no valor de HDL (52 ± 11 vs 40 ± 7, P<0.001, após 12 meses de testosterona).

Wierckx et al. (25) 2012	Bélgica	100 pessoas transsexuais (50 homens transsexuais e 50 mulheres transsexuais)	<p>Mulheres transsexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiandrógenos com acetato de ciproterona 50-100mg/ dia até ao máximo de 1 ano e, posteriormente, era adicionado estrogénio exógeno. • 17β-estradiol gel 1,5mg/dia (n=22). • Adesivo transdérmico de estradiol 50 µg/dia (n=3). • Estradiol valerato oral 2mg (n=19) • Estriol 2mg (n=1). • Estradiol etinil 50 µg (n=1). • Estradiol etinil 120 µg)(n=4). <p>Homens transsexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • 250mg de esteres de testosterona parental IM a cada 2-3 semanas (n=35). • Testosterona undecanoato 1000mg/12 semanas (n=7). • Testosterona transdérmica em gel 50mg/dia (n=7). 	<p>Mulheres transsexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor valor de triglicéridos, no entanto, quando comparado, e avaliando as restantes variáveis, o risco cardiovascular foi semelhante em ambos os grupos.
------------------------------------	---------	--	---	---

Wierckx et al. (26) 2014	ENIGI (Bélgica, Noruega, Holanda)	106 pessoas transexuais (53 mulheres transexuais e 53 homens transexuais)	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se menos de 45 anos- medicadas com 50mg de ACP + 4 mg de estradiol valerato diariamente. • Se mais de 45 anos (n=13)- medicadas com 50mg de ACP + transdérmico adesivo de 17-β estradiol 100 µg/ dia. <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testosterona undecanoato 1000mg/6 semanas IM. 	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decréscimo da concentração de colesterol total e de LDL-C durante a terapia com estrogénio oral e transdérmico. • Triglicéridos diminuíram apenas com estrogénio transdérmico, mas não foi estatisticamente significativo. <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento do valor de colesterol total e o LDL, mas não foram estatisticamente significativos. • O valor dos triglicéridos aumentou (69.0 vs 81.1, P<0,001). • O HDL diminuiu (56.3 ± 12.7 vs 47.8 ± 10.7, P<0,001).
Kiehn et al. (32) 2017	Estados Unidos da América	52 pessoas transexuais (33 mulheres transexuais e 19 homens transexuais)	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50% das mulheres transsexuais optaram, em média, por 1,44mg/dia de estrogénio oral (na primeira visita) e 1,71mg/dia (segunda-visita). • as restantes utilizaram estrogénio IM (22% na primeira visita e 36% na segunda visita) ou estrogénio 	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento do HDL na primeira visita foi estatisticamente significativo, no entanto na segunda visita este já não foi significativo. <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decréscimo do HDL. • Aumento de LDL.

			transdérmico (22% na primeira visita e 14% na segunda visita).		<ul style="list-style-type: none"> • Decréscimo de triglicéridos. • Nenhuma destas alterações foi estatisticamente significativa.
			<p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% com testosterona IM 11mg/dia em média, mas fazendo doses mais elevadas a cada 2 semanas. • 25% faziam doses mais pequenas injetadas a cada semana. 		
Vita et al.(27) 2018	Itália	32 pessoas transexuais (21 mulheres transexuais e 11 homens transexuais)	<p>Mulheres transexuais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estradiol oral: etinil (n=4) ou valerato 2-6 mg/dia (n=17) inicialmente. As 4 mulheres transexuais a fazer estradiol etinil oral tiveram de mudar de terapia para estradiol valerato oral 2-6mg/dia. • Todas as mulheres transsexuais foram receitadas com ACP 50-100mg/dia. <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testosterona enantate IM a cada 2-4 semanas (n=10) ou testosterona undecanoato (n=1). 	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • O valor de colesterol total e de HDL estava correlacionado negativamente com o valor de estradiol, isto é, o colesterol total e o HDL diminuíram (r= -0.341, P= 0.04; r= -0.338, P= 0.05, respetivamente). No entanto, as alterações não foram estatisticamente significativas. • O efeito no perfil lipídico foi maior quanto maior foi a dosagem do estradiol. <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminuição acentuada do valor de HDL. 	
SoRelle et al.(28) 2019	Estados Unidos da América	302 pessoas transexuais (183 mulheres)	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estradiol oral entre 2-8 mg/dia. <p>Homens transexuais</p>	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não se verificaram alterações estatisticamente significativas. 	

		transexuais e 119 homens transexuais)	<ul style="list-style-type: none"> • 35-300 mg de testosterona parental IM a cada 1-2 semanas. 	<p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento dos triglicéridos (P=0.0009; d=0.59). • Diminuição dos valores de HDL (P < 0.0001; d=0.70).
Velzen et al. (30) 2019	Holanda, Bélgica	430 pessoas transexuais (242 mulheres transexuais e 188 homens transexuais)	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estradiol valerato oral 2mg/2 vezes ao dia acompanhado com ACP 50mg/dia • Se mais de 45 anos- optou-se por trocar o estradiol oral por estradiol transdérmico adesivo 1 mg/dia(n=98). <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testosterona undecanoato 100mg/ a cada 12 semanas (se na Bélgica). • Testosterona gel 50mg/dia (47 homens transsexuais) ou esterios de testosterona IM 250mg/2 semanas (62 homens transsexuais) (se na Holanda). 	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decréscimo de LDL d 0.16 (95% CI, 0.09 to 0.22) mmol/L. • Decréscimo de HDL-C 0.13 (95% CI, 0.10 to 0.16) mmol/L. • Triglicéridos também diminuiram 0.09 (95% CI, 0.05 to 0.13) mmol/L. <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de LDL 0.32 (95% CI, 0.22 to 0.42) mmol/L. • Decréscimo de HDL 0.17 (95% CI, 0.12 to 0.21) mmol/L. • Aumento dos triglicéridos 0.26 (95% CI 0.21 to 0.31) mmol/L.
Velzen et al. (29) 2021	ENIGI (Holanda, Bélgica, Noruega)	30 pessoas transexuais (15 mulheres transexuais e 15	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estradiol oral valerato 2mg/2 vezes ao dia. 	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • O colesterol total diminuiu (4,8 vs 4,47, p<0,05). • O LDL diminuiu (2,97 vs 2,84, P<0,05).

		homens transexuais)	<ul style="list-style-type: none"> • Adesivos transdérmicos de 100µg/dia a cada 2 semanas. • Todas foram prescritas com ACP 50mg/dia. <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testosterona gel 50mg/dia. • Esteres de testosterona IM 250mg a cada 3 semanas. • 1000mg de testosterona undecanoato injetável a cada 12 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> • HDL diminuiu em 14.3% (95%CI: - 22.2; - 6.4). <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subida significativa do valor dos triglicéridos (0,72 vs 0,90, P<0,05). • HDL-C diminuiu em 19,6% (95%CI: - 33.5; - 5.6).
Cocchetti et al. (31) 2021	ENIGI (Holanda, Bélgica, Noruega)	309 pessoas transexuais (144 mulheres transexuais e 165 homens transexuais)	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estradiol oral valerate entre 2 e 6 mg/dia(n=112). • Estrogénio transdérmico -50mg/dia (n=25). • Estradiol valerate transdérmico em gel 1 a 3 mg/dia (n=17). • Adicionalmente medicadas com ACP 50-100mg/dia. • Se mais de 45 anos- aconselhadas a utilizar estradiol transdérmico 1 mg/dia. <p>Homens transexuais</p>	<p>Mulheres transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • O valor de colesterol total diminuiu 7.66mg/dL (95% CI). • Os valores de triglicéridos diminuíram 7.66mg/dL (95% CI). • Os valores de LDL também diminuíram 4.65mg/dL (95% CI). <p>Homens transexuais</p> <ul style="list-style-type: none"> • O valor de LDL também aumentou 8.01mg/dL (95% CI). • Os valores de HDL diminuíram 4.63mg/dL (95% CI).

		<ul style="list-style-type: none"> • Testosterona undecanoato 1000mg/12 semanas IM (n=156). • Testosterona enantate 250-500mg/28 dias (n=6). • Testosterona transdérmica em gel 5-6mg/dia (n=3). 	<ul style="list-style-type: none"> • O valor de colesterol total aumentou 5.58mg/dL (95% CI). • O valor de triglicéridos aumentou 8.70mg/dL(95% CI).
Even Zohar et al. (23) 2021	Israel 64 mulheres transexuais (38 no grupo com baixas doses de ACP e 26 no grupo de altas doses de ACP)	<ul style="list-style-type: none"> • 38 mulheres transexuais numa dose baixa de ACP: 10 mg/dia. • 20 mulheres transexuais: 50 mg/dia. • 6 mulheres transexuais: 100mg/dia. • Para além da ACP, eram tratadas com 17b-estradiol na forma de adesivo transdérmico (83.7 ± 36.5 mg estradiol/dia), ou na forma de gel transdérmico (3.8 ± 1.2 g/dia) ou oral (4.1 ± 1.7 mg/dia), sendo que neste último a dosagem de estradiol oral era maior no grupo associado a ACP mais alto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Em ambos os grupos, o valor de triglicéridos diminuiu (de 75,8mg/dL para 63,8 mg/dL, com um p=0,049, no caso do grupo com baixas dosagens, e de 113,7 mg/dL para 92,5mg/dL no grupo com altas dosagens de ACP). • De resto, não existiram alterações significativas nos valores de colesterol total, HDL e LDL durante o tratamento.

4. Discussão

A presente dissertação resume a literatura existente sobre o impacto da terapia hormonal, tanto em homens como em mulheres, da adolescência até à idade adulta, no perfil lípido e, como consequência, no risco cardiovascular, em transexuais.

A população transexual está, atualmente, em crescimento. Neste momento, estima-se que, nos Estados Unidos da América e na Europa, 0,5% dos adultos e 3% dos adolescentes se identifiquem como transexuais.(33–35) No entanto, apesar do crescimento exponencial observado e do percurso percorrido pela aceitação, a população de transsexuais continua muito pouco estudada.

Muitas vezes, a procura por tratamento que lhes permita sentirem-se bem com o seu próprio corpo e desenvolver os caracteres sexuais secundários com que se identificam, começa enquanto jovens.(36) Atualmente, nos Estado Unidos da América, estima-se que 75% dos transexuais se encontrem a fazer terapia hormonal. (37)

O uso de terapia hormonal em indivíduos transexuais data de 1930, quando foi descoberto a testosterona e o dietilstilbestrol. Até então, as terapias utilizadas eram totalmente ineficientes.(37) Mas foi apenas em 1979, que a *World Professional Association of Transgender Health* (WPATH), publicou a primeira edição do livro *Standards of Care*, onde estavam contidas as primeiras *guidelines* para o tratamento hormonal em transexuais. Porém, apesar de existirem várias opções de tratamento, com diferentes dosagens e formulações, tendo em conta a idade do utente, ainda muito pouco se estudou sobre o verdadeiro impacto desta terapia, a curto e longo prazo, ao nível cardiovascular. (4,37)

Os 15 artigos analisados demonstraram que a terapia hormonal com estradiol, testosterona, anti-androgêneos e análogos de GnRH provocaram alterações estatisticamente significativas no perfil lipídico dos indivíduos. Como se sabe, o aumento do LDL, do colesterol total e dos triglicéridos, favorece a criação de um ambiente aterogénico e, consequentemente, aumenta o risco cardiovascular. (10) Inversamente, o aumento do HDL tem uma função protetora no sistema cardiovascular, uma vez que este retira o colesterol das artérias, tendo função de transporte reverso(38), tem atividade anti-oxidante(39), anti-inflamatória, anti-trombótica, vasodilatadora e anti-apoptótica(40,41). Neste sentido, avaliar o aumento ou o decréscimo dos diferentes lípidos, permite-nos inferir sobre o seu efeito no risco CV.

4.1 Adolescentes

Nos 3 estudos analisados acerca do efeito do tratamento hormonal em adolescentes, as conclusões retiradas são mais focalizadas nos homens transexuais, onde se verificou uma diminuição do colesterol total e do HDL nos primeiros seis meses, mas sem alterações durante o resto do *follow-up* num dos estudos (20), noutros dois comprovou-se que existiu uma diminuição do valor de HDL(18,19) e o Millington et al.(19) concluiu ainda que existiu um aumento do LDL. Já nas mulheres transexuais, existiu um aumento do valor de HDL quando sujeitas a terapia hormonal.(18).

Uma vez que o estudo do impacto na terapia hormonal em adolescentes transexuais ainda está agora a dar os primeiros passos, existem ainda poucos artigos referentes ao mesmo, optamos por comparar os resultados obtidos com artigos cuja população é adulta.

Neste sentido, podemos afirmar que alguns estudos estão de acordo com os resultados obtidos. Uma meta-análise, demonstrou que existiu uma diminuição constante do valor de HDL, tal como foi concluído nos 2 estudos analisados, e um decréscimo do LDL, tal como verificado no Millington et al. (19). No entanto, verificaram-se outras alterações que não foram coincidentes com os resultados dos estudos. (42) Em comparação com um estudo realizado com adolescentes entre 14 aos 25 anos, verificou-se que os homens transexuais, tiveram um decréscimo do valor de HDL, o que vai de encontro aos estudos apresentados. (43)

4.2 Mulheres transexuais

Nas mulheres transexuais, verificou-se que a maioria dos estudos demonstravam uma melhoria no perfil lipídico e conseqüente diminuição do risco CV. Dos 15 artigos tidos em conta neste trabalho, 4 observaram uma diminuição do valor de LDL(24,29–31), 2 demonstraram uma diminuição do colesterol total(29,31), 4 mostraram uma diminuição do valor de triglicéridos(23,25,30,31) e 2 demonstraram um aumento do valor de HDL(24,32), apesar de no Kiehn et al.(32) este aumento apenas se verificar na primeira visita, normalizando no restante período do estudo.

Estas alterações são coincidentes com o que se verificou no Vita et al.(27), onde se comprovou uma diminuição do colesterol total, no entanto, esta não foi estatisticamente

significativa, e no Wiercks et al.(26) que demonstrou uma diminuição do valor de LDL e de colesterol total, não estatisticamente significativos. No entanto, este mesmo artigo também demonstrou um decréscimo de HDL não estatisticamente significativo, mas que, vai contra o observado na maioria dos estudos (27), alteração também verificada noutros 2 artigos.(29,30)

Alguns dos resultados obtidos são coincidentes com outros artigos já existentes. Por exemplo, a diminuição dos triglicéridos foi visível noutro artigo(44). No entanto, nem todos os estudos são concordantes, pelo que em muitos destes apenas se verificam alterações em um dos parâmetros lipídicos e não em todos simultaneamente(32) ou ainda, resultados concordantes com algumas das conclusões dos estudos analisados e outros valores lipídicos contrários(45). Existem também estudos que demonstram o inverso, por exemplo, concluindo que o valor de triglicéridos aumentou e não existiram alterações nos restantes valores.(42,45,46)

A diversidade de conclusões existentes, quer nos artigos analisados nesta dissertação, quer na restante bibliografia consultada não nos permite concluir qual o verdadeiro impacto da terapia hormonal nos parâmetros lipídicos.

Com base nos resultados obtidos, as alterações lipídicas eram sugestivas de um menor risco cardiovascular. No entanto, vários estudos demonstram um aumento do risco cardiovascular em mulheres transexuais comparativamente com mulheres cisgéneros.(47–49) Streed et al., Getahun et al. e Arnold et al. demonstraram um aumento da incidência de tromboembolismo venoso, apenas(50), e de acidentes vasculares cerebrais (AVC) nas mulheres transexuais quando comparadas com a população cisgénero, homem e mulher. Blok et al. demonstrou um aumento da mortalidade nesta população por aumento de doenças cardiovasculares, entre outras.(47) Pyra et al. demonstrou uma correlação positiva entre o uso de estrogénios como terapia hormonal e o aumento do risco de hipertensão.(51)

Todavia, é necessário avaliar a posologia e formulação utilizada durante o estudo, isto é, no caso de terem sido utilizadas dosagens e formulações não recomendadas, os resultados podem ter sido enviesados. Como foi dito na introdução, muitas mulheres transexuais fazem terapia com estrogénio e com anti-androgéneos, de maneira a suprimir a testosterona. Por exemplo, o valor de ACP recomendado nas *guidelines* é de 10mg/dia, contudo, em todos os estudos foram usadas dosagens entre os 50 e os 100mg/dia. Mas esta não é a única terapia dada que não está de acordo com o regulamentado. Por exemplo, no SoRelle et al. utilizou-se estradiol oral 2-8 mg/dia quando o recomendado é uma dose máxima de 6 mg/dia.

O Even Zohar et al. teve uma importância fundamental uma vez que nos permite perceber que a utilização de dosagens mais baixas de ACP, de acordo com as *guidelines*, tem o mesmo impacto no perfil lipídico que as dosagens superiores, usadas antigamente. Neste sentido, caso mais estudos sejam realizados para comprovar o mesmo, poderá chegar-se à conclusão de que dosagens mais baixas são suficientes para o tratamento desta população, diminuindo os efeitos adversos associados à terapia e abandonando as doses elevadas. (23)

Estrogénio etinil foi utilizado em alguns estudos(24,25,27), contudo este não está recomendado por estar associado a maior risco de tromboembolismo venoso.(17)

Poderia ser interessante comparar os resultados obtidos com os dados já existente do efeito dos métodos contraceptivos hormonais no perfil lipídico das mulheres e por consequência no risco cardiovascular, uma vez que o mecanismo de funcionamento é muito semelhante. No entanto, as posologias terapêuticas utilizadas nos métodos contraceptivos são distintas das utilizados na terapia hormonal em mulheres transexuais, não sendo possível concluir concretamente sobre o efeito específico da hormona no perfil lipídico, tornando impossível a sua comparação com os resultados deste trabalho.(52)

4.3 Homens transexuais

Nesta população, os resultados foram menos divergentes. Dos 12 estudos analisados, em 2 verificou-se um aumento do valor de LDL(30,31), 1 deles demonstrou um aumento do colesterol(31), 6 indicaram aumento de triglicéridos(24,26,28–31) e 10 mostraram uma diminuição do HDL(21,22,24,26–32). De acordo com estes resultados, a maioria permite-nos concluir que existe um aumento do risco de CV, pois a maioria da população, devido à terapia hormonal, desenvolveu um perfil lipídico aterogénico.

Wiercks et al.(25) demonstrou resultados coincidentes, com um aumento de colesterol total e do LDL, no entanto não foi estatisticamente significativo. O Kiehn et al.(32) também demonstrou um aumento do LDL, mas este não foi estatisticamente significativo.

Em contrapartida, o artigo Kiehn et al.(32) demonstrou uma diminuição do valor dos triglicéridos.

O decréscimo de HDL, como foi visível na maioria dos nossos estudos, foi coerente com os resultados reportados noutros estudos.(46,53–55). A subida dos valores de LDL, apenas(46), colesterol total e triglicéridos foram reportadas em estudos anteriores(45,55) e posteriormente confirmada numa meta-análise(42).

Porém, tal como referido no grupo das mulheres transexuais, alguns dos estudos incluídos nesta dissertação utilizaram posologias e formulações diferentes das aconselhadas.

No Elbers et al.(24), Wierckx et al.(25), Velzen et al.(29) utilizaram todas as formulações de esteroides de testosterona. Tanto o enantato, o cipionato e o undecanoato, são esteroides de testosterona, no entanto, quando estes artigos referem esteroides, não especificam qual destes é utilizado. Independentemente do esteroide utilizado, o valor máximo aconselhado segundo as *guidelines* do *Standards Of Care* é de 100-200 mg IM a cada 2 semanas no caso do enantato e do cipionato e de 1000 mg/12 semanas no undecanoato de testosterona. Nestes artigos foram prescritas dosagens de 250 mg/ 2 semanas de esteroides de testosterona, o que não corresponde ao recomendado.(4) Todavia, existem alguns artigos que referem o uso de até 250mg/2 semanas de esteroides de testosterona como seguro(17,56). Assim fica a dúvida se os resultados obtidos com estas dosagens são fiáveis ou se podem ter sofrido algum enviesamento.

Tangpricha et al.(22) utilizou esteroides de testosterona entre 50 a 125 mg/2 semanas. Neste caso, alguns dos valores estão abaixo do recomendado, pelo que os resultados obtidos podem não ser corretos.

Para além disso, um dos estudos utilizou uma dose de 1000 mg/ a cada 6 semanas de undecanoato de testosterona IM, o que corresponde ao valor recomendado para metade do tempo suposto.(26) SoRelle et al. utilizou doses de testosterona parental entre 35 e 300 mg/1-2 semanas, o que corresponde a uma dosagem demasiado elevada para o recomendado. (28) No Cocchetti et al., foram prescritas dosagens de 125-250 mg/2 semanas de enantato de testosterona, que tal como no artigo anterior, podem ser doses superiores ao determinado na *guidelines*, onde o máximo é 200 mg/2 semanas. (31)

Assim, de acordo com os resultados obtidos nos 15 artigos analisados, verificou-se um agravamento do perfil lipídico e, conseqüentemente, um aumento do risco cardiovascular. É importante notar que apesar do panorama geral mostrar um agravamento do perfil lipídico, estas alterações não foram todas visíveis nos mesmos artigos, existindo artigos em que só um dos parâmetros alterou negativamente(21,22,27) ou ainda, artigos em que um parâmetro alterou negativamente, mas outros positivamente, não sendo possível concluir sobre o balanço final através da análise conjunta dos artigos(32).

Porém, em comparação com os resultados obtidos nas mulheres transexuais, verifica-se uma maior coerência entre resultados, existindo diversos artigos que demonstram mais do que uma alteração nos valores dos lípidos sugestivos de maior risco cardiovascular.(24,26,28-31)

Relativamente ao risco cardiovascular, outros estudos não demonstraram um aumento do mesmo, contrariamente ao esperado.(49,57)

Infelizmente, apesar da alteração lipídica poder ser um bom ponto de partida para inferir sobre a alteração do risco CV nesta população, este risco é dependente de inúmeras variáveis, pelo que a alteração dos lípidos pode ser sugestiva de um agravamento ou melhoria do risco e este facto ser adversado por outras alterações, noutras variáveis que também afetem o sistema cardiovascular. Por exemplo, vários estudos já demonstraram que a terapia hormonal pode ter impacto na distribuição de gordura corporal(58,59), aumento da gordura corporal(60), no aumento do IMC(61–63), na pressão arterial(51,61,62,64), todos estes fatores modificadores do risco cardiovascular.

Por fim, é relevante comparar estes resultados com os efeitos no perfil lipídico do uso de doses supra-fisiológicas de androgénios em atletas, de modo a que seja possível entender se em diferentes circunstâncias os resultados são semelhantes ou não. Um artigo demonstrou uma diminuição extrema dos valores de HDL (menos 80% de HDL₂ e menos 55% de HDL₃, com $P < 0,001$) e um ligeiro aumento do valor de triglicéridos, o que está de acordo com a maioria dos resultados apresentados.(65) Outro estudo realizado, demonstrou que a utilização de testosterona enantate IM em atletas após 6 meses, provocava uma redução do colesterol total, um decréscimo de HDL a curto e longo prazo e nenhuma alteração ao nível do LDL e dos triglicéridos. A alteração observada no HDL foi coincidente com os estudos apresentados, no entanto o decréscimo do colesterol foi contrário aos resultados anteriores.(66) Alguns estudos demonstram ainda o aumento do colesterol total(67) enquanto noutros se observa o seu decréscimo(68). A maioria dos estudos nos atletas, não demonstraram alteração no perfil de triglicéridos(69). Neste sentido, existem alguns estudos que corroboram os resultados obtidos no uso de terapia hormonal em transexuais enquanto outros parecem discordar dos dados obtidos neste trabalho.

4.4 Limitações e sugestões para o futuro

Todos estes estudos foram realizados na Europa ou nos Estados Unidos da América, exceto um que foi desenvolvido em Israel, pelo que as amostras não são representativas da realidade, nem os resultados podem ser generalizados à população Mundial. Isto porque, estes locais do globo podem ter diferentes incidências de variáveis externas que podem influenciar os resultados obtidos. Para além disso, 3 destes estudos foram realizados no

ENIGI, onde a população estudada foi proveniente do mesmo local e frequentou as mesmas clínicas, o que pode provocar resultados enviesados.

Adicionalmente, 9 dos 15 estudos, analisaram populações com menos de 100 indivíduos, sendo que 4 tinham inclusive menos de 30 participantes. Estes números são uma limitação às conclusões obtidas pois são amostras demasiado pequenas para os seus resultados serem generalizados.

Outra questão prende-se com o tempo de seguimento analisado nos 15 artigos. Nenhum destes, estudou a mesma população por um período superior a 24 meses e, na maioria deles, a terapia hormonal foi apenas instituída aquando da sua entrada no estudo. Isto faz com que, na verdade, os efeitos tenham apenas sido observados em 2 anos de terapia, o que nos impede de inferir acerca dos efeitos a longo prazo. Torna-se fundamental, fazer mais estudos e com período temporal muito superior para que se possa averiguar os impactos a longo prazo.

Em muitos estudos, uma vez que são retrospectivos, não foi possível, controlar fatores externos como o exercício físico, alimentação, status fumador ou alcoolismo, entre outros que podem alterar o risco cardiovascular. Nestes casos, as conclusões obtidas podem ser resultado da terapia hormonal como se pretende estudar, ou podem ser resultado da combinação destes fatores, o que não nos permite concluir sobre o verdadeiro impacto da hormona. Este problema também se verifica nos casos das mulheres medicadas com estradiol e com anti-androgéneos, uma vez que as alterações verificadas podem ser decorrentes do aumento dos valores de estrogénio no organismo ou do decréscimo de testosterona. Esta dúvida impossibilita a otimização da terapêutica para o futuro.

Em relação à determinação dos valores lipídicos, existiram algumas limitações uma vez que não foi sempre utilizado o mesmo método de análise e, em alguns estudos, foram inclusive utilizados diferentes laboratórios distintos entre indivíduos do estudo, o que pode dificultar a comparação de resultados.

Por fim, a última limitação apresentada é a inexistência de grupos controlo. Nestes casos, era interessante comparar uma população transexual com terapia hormonal com uma população sem terapia, porém, do ponto de vista ético, não é possível sujeitar estes indivíduos à ausência de terapia ou terapia com placebo, uma vez estes apresentam sintomas e, na maioria das vezes, problemas psicológicos associados.

Para o futuro, considera-se fundamental, realizar um estudo com uma amostragem maior e verdadeiramente representativa da população mundial, estabelecendo-se inicialmente critérios específicos de entrada no estudo que impossibilitassem o enviesamento por parte das variáveis externas. Para além disso, é imperativo avaliar o impacto da terapia hormonal

noutras variáveis que afetem o risco cardiovascular, como o HDL-CEC e HDL-CLC que foram avaliados em apenas 1 estudo, no entanto tem um valor preditivo de risco CV vantajoso, pelo que pode ser importante avaliar o seu impacto em estudos futuros.

Como foi claro durante esta discussão, ainda existe muito pouca informação sobre a temática e a existente é, muitas vezes, contraditória entre si, o que dificulta as conclusões e, posteriormente, a adaptação dos cuidados de saúde desta população face às alterações que a terapia hormonal podem provocar. Assim, é fundamental existirem mais estudos, com a terapêutica adequada, segundo as *guidelines*, que nos permitam chegar a conclusões mais concretas sobre a verdadeira influência deste tratamento.

5. Conclusão

O efeito da terapia hormonal em transexuais continua a ser insuficientemente compreendida, no entanto, diversos estudos sugerem que esta tem impacto ao nível do perfil lipídico e, conseqüentemente, do risco cardiovascular.

Com o objetivo de estudar esta problemática, esta dissertação analisou 15 artigos. De acordo com esta análise, parece existir uma relação positiva entre o uso de terapia hormonal em mulheres transexuais e o aumento do risco cardiovascular, inversamente ao verificado nos homens transexuais, no qual o risco cardiovascular aumenta devido às alterações sofridas ao nível do perfil lipídico.

Contudo, não foi possível chegar a um consenso sobre o verdadeiro impacto da terapia nos lípidos, uma vez que os estudos apresentam resultados bastante diversos entre si e em comparação com a restante bibliografia encontrada.

No entanto, existem várias evidências que esta terapia pode efetivamente ter algum impacto no risco cardiovascular, mesmo que o mecanismo pela qual acontece seja ainda desconhecido.

Assim, é imperativo que se continue a estudar o resultado deste tratamento nesta população, atualmente em crescimento, para que, no futuro, se possam dar uma orientação mais clara e dirigida, reduzindo as conseqüências negativas para as mesmas e, naturalmente, melhorando a sua qualidade de vida.

Para tal, sugere-se a realização de estudos com amostra superior e representativa, na qual a população selecionada esteja medicada com os fármacos nas dosagens e formulações recomendadas, com critérios de inclusão no estudo bem definidos, para que seja possível controlar as variáveis externas, e durante um período superior de tempo.

6. Referências Bibliográficas

1. IGLA Portugal. Transexualidade-ILGA-Portugal-net. 2020;1-18.
2. ICD-10 Version:2019 [Internet]. [cited 2023 Nov 21]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F64.0>
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Encyclopedia of Applied Psychology, Three-Volume Set. 2004. 451-460 p.
4. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, de Vries ALC, Deutsch MB, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People [Internet]. 8th ed. Vol. 23, International Journal of Transgender Health. Taylor & Francis; 2022. 1-259 p. Available from: <https://doi.org/10.1080/26895269.2022.2100644>
5. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/ gender-incongruent persons: An endocrine society*clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017;102(11):3869-903.
6. Kuijpers SME, Wiepjes CM, Conemans EB, Fisher AD, Tsjoen G, Den Heijer M. Toward a Lowest Effective Dose of Cyproterone Acetate in Trans Women: Results from the ENIGI Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2021;106(10):E3936-45.
7. Lioudaki E, S. Ganotakis E, P. Mikhailidis D, R. Nair D. The Estrogenic Burden on Vascular Risk in Male-to-Female Transsexuals. Curr Pharm Des. 2010;16(34):3815-22.
8. Skafar DF, Xu RUI, Morales J, Ram J, Sowers JR. Female Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Women. Endocrinology And Metabolism. 1997;82(12):3913-8.
9. Hanes DS, Weir MR, Sowers JR. Gender considerations in hypertension pathophysiology and treatment. American Journal of Medicine. 1996;101(3 A):10S-21S.
10. Gardner D. SD. Endocrinologia Básica e clínica de Greenspan. 9th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2013. 675-698 p.
11. Kolovou G, Bilianou H, Marvaki A, Mikhailidis DP. Aging Men and Lipids. Am J Mens Health. 2011;5(2):152-65.
12. JONES DB, BILLET JS, PRICE WH, EDWARDS CRW, BEASTALL GH, HIGGINS B, et al. The effect of testosterone replacement on plasma lipids and apolipoproteins. Eur J Clin Invest. 1989;19(5):438-41.
13. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th editi. McGraw-Hill Education; 3983 p.

14. Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: A review. *Atherosclerosis*. 1996;125(1):1–13.
15. Tirabassi G, Gioia A, Giovannini L, Boscaro M, Corona G, Carpi A, et al. Testosterone and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2013;8(SUPPL. 1):65–9.
16. Yeap BB. Testosterone and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(3):193–202.
17. Sá J. Tratamento da Disforia de Género [Internet]. 2017. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/109245/2/233713.pdf>
18. Johanna Olson-Kennedy, M.D., Vivian Okonta, M.P.H., Leslie F. Clark, Ph.D., M.P.H., Marvin Belzer MD. Physiologic Response to Gender-Affirming Hormones Among Transgender Youth. *J Adolesc Health*. 2018;62:397–401.
19. Millington K, Chan YM. Lipoprotein subtypes after testosterone therapy in transmasculine adolescents. *J Clin Lipidol*. 2021;15(6):840–4.
20. Stoffers IE, de Vries MC, Hannema SE. Physical changes, laboratory parameters, and bone mineral density during testosterone treatment in adolescents with gender dysphoria. *Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2019;16(9):1459–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.06.014>
21. Berra M, Armillotta F, D’emidio L, Costantino A, Martorana G, Pelusi G, et al. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian J Androl*. 2006;8(6):725–9.
22. Tangpricha V, Chandra P, Basra SS, Chen TC. Alterations in lipids and adipocyte hormones in female-to-male transsexuals. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:1–4.
23. Even Zohar N, Sofer Y, Yaish I, Serebro M, Tordjman K, Greenman Y. Low-Dose Cyproterone Acetate Treatment for Transgender Women. *Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2021;18(7):1292–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.04.008>
24. Elbers JMH, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):562–71.
25. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, Van Caenegem E, Roef G, Heylens G, et al. Long-Term Evaluation of Cross-Sex Hormone Treatment in Transsexual Persons. *Journal of Sexual Medicine*. 2012;9(10):2641–51.
26. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, Haraldsen I, Fisher A, Toye K, et al. 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. *Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(8):1999–2011.
27. Vita R, Settineri S, Liotta M, Benvenega S, Trimarchi F. Changes in hormonal and metabolic parameters in transgender subjects on cross-sex hormone therapy: A cohort study. *Maturitas* [Internet]. 2018;107:92–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.012>
28. SoRelle JA, Jiao R, Gao E, Veazey J, Frame I, Quinn AM, et al. Impact of hormone therapy on laboratory values in transgender patients. *Clin Chem*. 2019;65(1):170–9.

29. van Velzen DM, Adorni MP, Zimetti F, Strazzella A, Simsek S, Sirtori CR, et al. The effect of transgender hormonal treatment on high density lipoprotein cholesterol efflux capacity. *Elsevier- Atherosclerosis* [Internet]. 2021;323(March):44–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.008>
30. Van Velzen DM, Paldino A, Klaver M, Nota NM, Defreyne J, Kees Hovingh G, et al. Cardiometabolic effects of testosterone in transmen and estrogen plus cyproterone acetate in transwomen. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(6):1937–47.
31. Cocchetti C, Castellini G, Iacuniello D, Romani A, Maggi M, Vignozzi L, et al. Does Gender-Affirming Hormonal Treatment Affect 30-Year Cardiovascular Risk in Transgender Persons? A Two-Year Prospective European Study (ENIGI). *Journal of Sexual Medicine*. 2021;18(4):821–9.
32. John David Fernandez, BA and Lisa R. Tannock M. Metabolic Effects of Hormone Therapy in Transgender Patients. *Endocrine Practice*. 2016;22(4):383–8.
33. Streed CG, Beach LB, Caceres BA, Dowshen NL, Moreau KL, Mukherjee M, et al. Assessing and Addressing Cardiovascular Health in People Who Are Transgender and Gender Diverse: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(6):E136–48.
34. Dutra E, Lee J, Torbati T, Garcia M, Merz CNB, Medical C sinai, et al. Treatment in the Transgender Population. *Maturitas*. 2019;129:45–9.
35. Iwamoto SJ, Grimstad F, Irwig MS, Rothman MS. Routine Screening for Transgender and Gender Diverse Adults Taking Gender-Affirming Hormone Therapy: a Narrative Review. *J Gen Intern Med*. 2021;36(5):1380–9.
36. Murphy CN, Delles C, Davies E, Connelly PJ. Cardiovascular disease in transgender individuals. *Elsevier- Atherosclerosis* [Internet]. 2023;384:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117282>
37. Martinez C, Rikhi R, Haque T, Fazal A, Kolber M, Hurwitz BE, et al. Gender Identity, Hormone Therapy, and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2018;45(5). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.09.003>
38. Glomset JA, Janssen ET, Kennedy R, Dobbins J. Role of plasma lecithin:cholesterol acyltransferase in the metabolism of high density lipoproteins. *J Lipid Res* [Internet]. 1966;7(5):638–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)39245-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2275(20)39245-2)
39. Negre-Salvayre A, Dousset N, Ferretti G, Bacchetti T, Curatola G, Salvayre R. Antioxidant and cytoprotective properties of high-density lipoproteins in vascular cells. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(7):1031–40.
40. Suc I, Escargueil-Blanc I, Troly M, Salvayre R, Negre-Salvayre A. HDL and apoA prevent cell death of endothelial cells induced by oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(10):2158–66.
41. Terasaka N, Wang N, Yvan-Charvet L, Tall AR. High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(38):15093–8.

42. Maraka S, Ospina NS, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Sex steroids and cardiovascular outcomes in transgender individuals: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(11):3914–23.
43. Jarin J, Pine-Twaddell E, Trotman G, Stevens J, Conard LA, Tefera E, et al. Cross-sex hormones and metabolic parameters in adolescents with gender dysphoria. *Pediatrics*. 2017;139(5).
44. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):1–10.
45. 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. *Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(8):2361–9.
46. Michael S. Irwig. Cardiovascular Health in Transgender Populations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(3):243–51.
47. de Blok CJ, Wiepjes CM, van Velzen DM, Staphorsius AS, Nota NM, Gooren LJ, et al. Mortality trends over five decades in adult transgender people receiving hormone treatment: a report from the Amsterdam cohort of gender dysphoria. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021;9(10):663–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00185-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00185-6)
48. Streed CG, Harfouch O, Marvel F, Blumenthal RS, Martin SS, Mukherjee M. Cardiovascular disease among transgender adults receiving hormone therapy: A narrative review. *Circulation*. 2019;139(4):1461–2.
49. Getahun D, Nash R, Flanders WD, Baird TC, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, et al. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in transgender persons: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):205–13.
50. Arnold JD, Sarkodie EP, Coleman ME, Goldstein DA. Incidence of Venous Thromboembolism in Transgender Women Receiving Oral Estradiol. *Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2016;13(11):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.09.001>
51. Pyra M, Casimiro I, Rusie L, Ross N, Blum C, Keglovitz Baker K, et al. An Observational Study of Hypertension and Thromboembolism among Transgender Patients Using Gender-Affirming Hormone Therapy. *Transgend Health*. 2020;5(1):1–9.
52. K. F. ORAL CONTRACEPTIVES, LIPIDS AND CARDIOVASCULAR DISEASE. Vol. 31, *Contraception*. 1985.
53. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(9):3470–5.
54. Goh HH, Loke DFM, Ratnam SS. The impact of long-term testosterone replacement therapy on lipid and lipoprotein profiles in women. *Maturitas*. 1995;21(1):65–70.
55. Quirós C, Patrascioiu I, Mora M, Aranda GB, Hanzu FA, Gómez-Gil E, et al. Effect of cross-sex hormone treatment on cardiovascular risk factors in transsexual

- individuals. Experience in a specialized unit in Catalonia. *Endocrinologia y Nutricion* [Internet]. 2015;62(5):210–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.02.001>
56. Dias DFS de P. *Transexualismo e Endocrinologia*. 2012.
 57. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, De Cuypere G, Taes Y, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: A case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):471–8.
 58. Elbers JMH, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):562–71.
 59. Quinkler M, Willenberg HS, Rosenwald A, Fassnacht M. Changes in regional body fat, lean body mass and body shape in trans persons using cross-sex hormonal therapy: results from a multicenter prospective study. 2017;(November):1–19.
 60. Klaver M, Van Velzen D, De Blok C, Nota N, Wiepjes C, Defreyne J, et al. Change in Visceral Fat and Total Body Fat and the Effect on Cardiometabolic Risk Factors during Transgender Hormone Therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(1):E153–64.
 61. Klaver M, De Mutsert R, Van Der Loos MATC, Wiepjes CM, Twisk JWR, Den Heijer M, et al. Hormonal treatment and cardiovascular risk profile in transgender adolescents. *Pediatrics*. 2020;145(3).
 62. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(9):3470–5.
 63. Suppakitjanusant P, Ji Y, Stevenson MO, Chantrapanichkul P, Sineath RC, Goodman M, et al. Effects of gender affirming hormone therapy on body mass index in transgender individuals: A longitudinal cohort study. *Elsevier-Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2020;21:1–6.
 64. Van Velzen DM, Paldino A, Klaver M, Nota NM, Defreyne J, Kees Hovingh G, et al. Cardiometabolic effects of testosterone in transmen and estrogen plus cyproterone acetate in transwomen. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(6):1937–47.
 65. Alen M, Rahkila P, Marniemi J. Serum lipids in power athletes self-administering testosterone and anabolic steroids. *Int J Sports Med*. 1985;6(3):139–44.
 66. Hartgens F, Kuipers H. Effects of Androgenic-Anabolic. *Sports Medicine*. 2004;34(8):513–54.
 67. Baldo-Enzi G, Giada F, Zuliani G, Baroni L, Vitale E, Enzi G, et al. Lipid and apoprotein modifications in body builders during and after self-administration of anabolic steroids. *Metabolism*. 1990;39(2):203–8.
 68. Cohen JC, Faber WM, Benade AJS, Noakes TD. Altered serum lipoprotein profiles in male and female power lifters ingesting anabolic steroids. *Physician and Sportsmedicine*. 1986;14(6):131–6.

69. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, Chenevert C, Saritelli AL, Sady MA, et al. Contrasting Effects of Testosterone and Stanozolol on Serum Lipoprotein Levels. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1989;261(8):1165–8.