

# EFEITOS DO USO DE HORMÔNIO DO SEXO OPOSTO POR TRANSEXUAIS SOBRE A MASSA ÓSSEA

## EFFECTS OF CROSS-SEX HORMONE USE BY TRANSSEXUALS ON BONE MASS: LITERATURE REVIEW

ANDRÉ MARQUEZ CUNHA E FABIANA POMPEO DE PINA

### RESUMO

A transexualidade é a condição na qual há uma discordância entre o sexo biológico e o psicossocial. Embora seja condição rara, quando ocorre tem alto impacto sobre a vida da pessoa, comprometendo seu desenvolvimento social, afetivo, profissional e podendo levar a complicações graves como depressão, automutilação e suicídio. O tratamento inclui, dentre outros procedimentos, a retirada das gônadas e a administração de esteroides sexuais do sexo oposto. Por terem forte influência sobre o metabolismo ósseo, a testosterona e o estrogênio, quando diminuídos se correlacionam com diminuição da massa óssea, podendo levar à osteoporose e suas graves complicações. Tendo em vista a crescente demanda por processo transexualizador assim como a importância de se evitar a perda de massa óssea, realizamos revisão da literatura sobre os efeitos da terapia hormonal realizada em transexuais masculinos (TMTM) e femininos (TFTF) sobre a densidade mineral óssea. Através das bases de dados Scopus, Web of Science, e PubMed, cruzamos as palavras-chave “transsexualism” e “bone mass” e “transsexualism” e “osteoporosis”; em seguida selecionamos artigos a serem levantados inicialmente através dos seus títulos e resumos, chegando a 13 artigos pertinentes ao levantamento. Resultados e conclusões: Tanto o uso de estrogênio por TMTF quanto o uso de testosterona por TFTM parecem ser capazes de manter a densidade mineral óssea dentro da normalidade, desde que administrados em doses adequadas. Para sua monitorização, é sugerida a dosagem de Hormônio Folículo Estimulante e Hormônio Luteinizante assim como densitometria óssea em tratamentos prolongados.

DESCRIPTORES: TRANSEXUALISMO; MASSA ÓSSEA; OSTEOPOROSE.

### ABSTRACT

Transsexuality is a condition in which biological sex defies from psychosocial sex in a person. Although rare, when present, has strong consequences on one's life, impairing his or her social, emotional and professional development, as well as leading to severe complications such as depression, self-mutilation or even suicide. Treatment includes, among other strategies, surgical removal of ovaries or testicles as well as the use of cross-sex hormones. Since they have straight relation to bone metabolism, testosterone and estrogen, when diminished, show correlation to bone mass loss, leading to the risk of osteoporosis and its complications. Due to increasing demand for sex changing process as well as the importance of preventing bone mass loss, we reviewed literature about the effects of cross-sex hormone use on bone mass status. Through Scopus, Web of Science and PubMed Databases we correlated keywords “transsexualism”, “bone mass” and “osteoporosis”. Through the titles of retrieved articles, we realized a first selection followed by a second one realized through abstracts coming to a final selection of 13 articles adequate for the proposed research. Results and conclusions: Estrogen or testosterone used as cross-sex hormone treatment seem to be capable of maintaining bone mass as long as used in sufficient dosages. Levels of Follicular Stimulating Hormone or Luteinizing Hormone levels may be an effective tool for monitoring if estrogen and testosterone levels are adequate.

KEY WORDS: TRANSEXUALISM; BONE MASS; OSTEOPOROSIS.

### INTRODUÇÃO

Em se tratando de sexualidade, a identidade sexual de uma pessoa é o seu sexo biológico enquanto o seu sexo

psicossocial é a sua identidade de gênero. A transexualidade é a condição na qual o indivíduo se identifica como sendo pertencente ao gênero oposto ao seu sexo biológico, ou

### INSTITUIÇÃO

Coordenadores do Curso de Medicina da Faculdade Alfredo Nasser - UNIFAN - Goiânia - Goiás.

seja, há uma discordância entre sua identidade sexual e sua identidade de gênero, independente da sua orientação sexual (hétero, homo ou bissexual).

A classificação se confunde pelo fato de variar entre um grupo de interesse e outro, de acordo com as premissas adotadas por cada um deles. Para fins deste levantamento, pela sua objetividade, optamos pela classificação em “Transsexuais Masculinos para Femininos” (TMTF) para as pessoas com identidade sexual masculina e de gênero feminina e “Transsexuais Femininos para Masculinos” (TFTM) para pessoas com identidade sexual feminina e de gênero masculino. Pelo Código Internacional de Doenças CID-10 a transexualidade está inserida junto aos transtornos da identidade sexual enquanto pelo “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) está classificado como disforia (ansiedade, depressão e inquietude) de gênero.

Os dados sobre sua prevalência são controversos, não só pelo fato de se tratar de um assunto apenas recentemente estudado, como também devido ao estigma social envolvendo o tema em tradições diferentes, variações em conceitos, procura ativa ou não em serviços de apoio, sexo masculino ou feminino, dentre outros fatores. Dados americanos dos anos 60 apontam para a ocorrência de 1 transexual em cada 30.000 homens e em cada 100.000 mulheres. Por outro lado, na Europa, a descrição é de ao redor de 1 transexual em cada 12.000 homens e em cada 30.000 a 50.000 mulheres. Dados brasileiros apontam para 1 transexual para cada 40.000 homens e para cada 80.000 mulheres, dados estes ainda sujeitos a confirmação. Embora condição rara, quando ocorre tem alto impacto sobre a vida da pessoa. O curso é crônico e compromete o desenvolvimento social, afetivo e profissional.<sup>1</sup>

Em decorrência disto, podem ocorrer complicações como depressão, mutilações e procedimentos realizados para mudança de sexo por leigos ou mesmo automutilações; além de suicídio. Por esta razão, no Brasil, a Resolução do Conselho Federal de Medicina número 1955/2010 passou a autorizar a cirurgia de transgenitalização do tipo neocolpovulvoplastia assim como os procedimentos complementares sobre as gônadas e caracteres sexuais secundários como tratamento dos casos de transexualismo, fazendo restrição apenas à neofaloplastia, que permanece considerada procedimento experimental. Para isto, há a necessidade de avaliação por equipe multidisciplinar por pelo menos 2 anos, desconforto com o sexo genital, desejo expresso de eliminar os próprios genitais, as características primárias e secundárias do próprio sexo e de ganhar as do sexo oposto, ausência de outros transtornos mentais e que a pessoa tenha pelo menos 21 anos de idade.<sup>2</sup>

São várias as técnicas utilizadas tanto em TMTF quanto em TFTM, mas o que é de maior interesse neste levantamento é

que em ambas as condições são realizadas a gonadectomia: ooforectomia em TFTM e orquiectomia em TMTF. Independente de quando e se o procedimento cirúrgico ocorre, um outro aspecto importante no processo transexualizador é a hormonioterapia com esteroides sexuais do sexo oposto e, ocasionalmente, com bloqueadores do esteroide sexual original. São vários os protocolos utilizados, mas basicamente, em TMTF o estrogênio é obrigatoriamente utilizado e, dependendo do caso e do protocolo do serviço, podem ser usados também medicamentos bloqueadores de testosterona e progesterona. No caso de TFTM, é utilizada a testosterona em suas diversas apresentações.<sup>3</sup>

Os ossos sofrem ação direta da quantidade de esteroides sexuais aos quais são expostos. Eles são compostos por uma matriz orgânica composta por colágeno e uma parte mineral óssea, constituída predominantemente por fosfato de cálcio, depositada ao redor do colágeno. Essas duas porções conferem ao osso suas duas características principais: força e resistência. Para garantir sua adaptação às demandas externas seu tecido é renovado pela ação contínua dos osteoclastos que, agindo em células agrupadas, abrem canais em sua estrutura, seguidos pela ação dos osteoblastos, que retornam preenchendo esses espaços com novas fibras colágenas sobre as quais a parte mineral se deposita novamente em conjunto com a vascularização.

Os osteoclastos são células que se diferenciam a partir de células mesenquimais e em seguida se transformam em osteoblastos. A reabsorção óssea realizada por eles envolve a liberação de interleucinas, fatores estimulantes de colônias de macrófagos e granulomacrófagos, prostaglandina E2 e, principalmente, por ligantes e receptores da família dos fatores de necrose tumoral, como o ligante do receptor ativador do fator nuclear NF-kB (RANKL) e a osteoprotegerina. Uma das ações do estrogênio é justamente inibir a liberação desses fatores, assim como diminuir a diferenciação de células mesenquimais em osteoclastos, e estimular a diferenciação dos próprios osteoblastos. Além disto, o estrogênio libera o Fator de Transformação do Crescimento, que tem efeito inibidor sobre a ação dos osteoclastos.<sup>4</sup>

A testosterona, por sua vez, tem sua ação osteogênica pelo fato de ser hormônio que estimula o metabolismo basal e, conseqüentemente, a síntese proteica. Sendo assim, ela disponibiliza maior quantidade de matriz óssea composta por fibras colágenas produzidas pelos osteoblastos para que o cálcio possa se depositar sobre ela.<sup>5</sup>

O uso de esteroides sexuais pode apresentar como efeitos colaterais, alterações hepáticas, no metabolismo lipídico, alterações em volume e força física e, conseqüentemente, alterações da densidade mineral óssea<sup>6</sup>. Em decorrência disto, um dos cuidados adotados é o de monitorar esses aspectos

ao longo do uso desses hormônios. A exemplo do que ocorre em pessoas não transexuais, há a necessidade de monitorar e prevenir a perda de densidade mineral óssea, principalmente com o objetivo de evitar a osteoporose e suas complicações<sup>3</sup>

Por meio de uma revisão de literatura, o objetivo foi pesquisar os efeitos do uso de esteroides sexuais no processo transexualizador sobre a densidade mineral óssea, tanto em transexuais masculinos quanto femininos.

## MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada através das bases de dados Web of Science, Scopus e PubMed. Foram cruzados os termos “transsexualism” com “osteoporosis” e “transsexualism” com “bone mass” publicados entre 1997-2017. No total das 3 bases de dados pesquisadas foram encontrados 92 artigos. Através dos títulos foram selecionados 44 artigos pertinentes ao assunto. Em seguida, os resumos dos artigos selecionados foram revisados e uma seleção final foi feita, de acordo com critérios de inclusão e de exclusão, chegando a 20 artigos, 6 deles estavam duplicados por estarem em mais de uma base de dados, então chegamos a um total final de 13 artigos pertinentes ao nosso levantamento, conforme mostra a tabela 1, abaixo. Critérios de inclusão foram artigos que estudassem a relação entre tratamento hormonal em transexuais e seus efeitos sobre a densidade mineral óssea e ocorrência de osteoporose. Critérios de exclusão foram estudos que envolvessem bloqueio da puberdade em adolescentes assim como relatos de casos.

| Base de dados  | Artigos encontrados | Artigos selecionados |
|----------------|---------------------|----------------------|
| Web of Science | 7                   | 2                    |
| Scopus         | 13                  | 10                   |
| PubMed         | 22                  | 8                    |

Tabela 1 – número de artigos levantados e selecionados

## RESULTADOS

A Tabela 2 apresenta os autores, o ano, população estudada e resultados de cada um desses estudos relacionados à densidade mineral óssea, massa óssea ou osteoporose. Dos 13 artigos que selecionamos para esta revisão, 11 estudaram a população de Transexuais Masculino para Feminino (TMTF), submetidos à retirada dos testículos ou não. Desses 11, nove estudaram pessoas TMTF em uso de estrogênio, associado ou não a progesterona ou bloqueadores da testosterona. Todos esses 9 artigos mais um estudaram variáveis relacionadas a ganho, manutenção ou perda óssea. Dos 10 que trataram do tema, 7 referiram que o uso de estrogênio aumenta ou, pelo menos, mantém a densidade mineral óssea, em um ou mais dos segmentos do esqueleto analisados por densitome-

tria óssea, sem constatar diminuição de densidade mineral óssea.<sup>7 8 9 10 11 12 13</sup>

Van Kesteren et al.<sup>7</sup>, em 1998, encontrou níveis de Hormônio Luteinizante (LH) e Hormônio Folículo Estimulante (FSH) inversamente proporcionais aos níveis de estrogênio e foram os melhores preditores para a detecção de diminuição ou não de densidade mineral óssea, tanto quando o estrogênio quanto quando a testosterona foi utilizada.

Reutrakul et al.<sup>14</sup>, em 1998, constataram, a exemplo da maioria dos outros estudos em TMTF, que o estrogênio aumentou a densidade mineral óssea em vértebras lombares e no colo do fêmur em indivíduos tratados por mais de 2 anos, quando comparados a pacientes tratados por menos de 2 anos; assim como comparados ao grupo controle constituído por homens não transexuais. No entanto, em contraponto com os demais achados, nos indivíduos tratados por menos de 2 anos, foi encontrado densidade mineral óssea menor do que no grupo controle tanto no trocânter do fêmur quanto no corpo total.

Em contraponto à maioria dos achados em TMTF, Wierckx et al.<sup>15</sup>, em 2012, estudando 100 pessoas transexuais, encontrou, nos TMTF, osteoporose em coluna lombar e no rádio, dentre outras complicações. Já Van Caenegem et al.<sup>16</sup>, em 2013, comparou 25 TMTF sem tratamento hormonal prévio ou gonadectomia a 941 homens não transexuais e encontrou, além de menor massa muscular e força física, menor densidade mineral óssea em quadril, colo do fêmur, coluna lombar, rádio, tíbia e corpo total, assim como maior ocorrência de osteoporose em transexuais do que nos homens não transexuais. Os níveis de testosterona encontrados nos dois grupos foram semelhantes. O estudo sugere que essas diferenças, mesmo sem nenhum tratamento prévio, devam ser devido a estilo de vida menos ativo.

Dos 13 artigos selecionados, apenas 2 fizeram referência exclusivamente a TFTM.<sup>17 18</sup> No entanto, 5 outros artigos abordaram TFTM em conjunto com TMTF, chegando a um total de 7 artigos. Desses 7, 6 foram estudos envolvendo pacientes em uso de testosterona. Todos esses 6 artigos mais um, estudaram variáveis relacionadas a ganho, manutenção ou perda óssea. 5 desses estudos encontraram que a testosterona foi capaz de aumentar ou pelo menos manter a massa óssea.<sup>6 8 9 15 17</sup>

Van Kesteren et al.<sup>7</sup>, em 1998, encontraram que durante um ano a testosterona é capaz de manter a densidade mineral óssea estável, mas após 1 ano de gonadectomia houve diminuição. Por fim, Gooren et al.<sup>18</sup>, em 2015, descreveram que não foram encontradas evidências de que a genética sexual original dos indivíduos promova alterações nas ações que o esteroide sexual do sexo oposto possa promover no organismo do paciente em questão.

| Autor e ano                                                                 | População estudada                                                                                                                                                                                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van Kesteren P, Lips P, Gooren L J G, Asscheman H, Megens J, 1998.          | 20 TMTFs tratadas com antiandrogênicos e estrogênios<br>19 TFTMs tratados com androgênios.                                                                                                            | Em TMTF: Densidade mineral óssea aumentou no primeiro ano e depois retornou a níveis basais em meses subsequentes. Sugere-se que os níveis de LH podem ser usados para avaliar se a reposição com esteroides sexuais está adequada.<br>Em TFTM: densidade mineral óssea manteve-se estável por 1 ano mas diminuiu após gonadectomia.<br>Em ambos TFTM e TMTF: mudanças em densidade mineral óssea foram inversamente proporcionais aos níveis de LH e FSH; níveis de LH foram melhores preditores para perda de densidade mineral óssea, mas em longo prazo esteve mais elevada em pacientes TFTM tratados com testosterona |
| Schlatterer K, Auer D P, Yassouridis A, Von Werder K, Stalla G K, 1998      | 10 TMTF e 10 TFTM                                                                                                                                                                                     | Risco de osteoporose é baixo em TMTF e TFTM adequadamente tratados com hormonioterapia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ruetsche A G, Kneubuehl R, Birkhaeuser M H, Lippuner K, 2005                | 24 TMTF com terapia antiandrogênica associada a estrogênioterapia<br>15 TFTM em tratamento com testosterona                                                                                           | TFTM, comparadas aos controles tiveram Escores-Z maiores na tíbia. 5 delas sem reposição testosterônica apresentaram osteoporose. TMTF com terapia antiandrogênica e estrogênica tem densidade mineral óssea preservada. TFTM com administração de testosterona também com densidade mineral óssea preservada                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Mueller A, Dittrich R, Binder H, Hoffmann I, Beckmann, M, 2005              | 40 TMTF tratados com agonistas de GnRH e valerato de Estradiol por mais de 2 anos antes de cirurgia de redesignação sexual                                                                            | Aumento de densidade mineral óssea em coluna lombar. Aumento de densidade mineral óssea em colo do fêmur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| T'Sjoen G, Weyers S, Taes Y, Lapauw B, Toye K, Goemaere S, Kaufman JM, 2009 | 50 TMTF durante 3 anos de hormonioterapia e 1 anos pós cirurgia de redesignação sexual                                                                                                                | Não houve diferenças entre TMTF com baixa densidade óssea e os normais em termos de turnover, tamanho ou densidade óssea.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mueller A, Zollver H, Kronawitter D, Beckmann M W, Dittrich R, 2011         | 84 TMTF                                                                                                                                                                                               | Aumento de densidade óssea em espinha lombar; nenhum efeito sobre massa óssea femoral. Conclui que risco de ocorrer osteoporose não aumenta desde que níveis adequados de estrogênios sejam administrados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Kaufman J M, T'Sjoen G, 2014             | 49 TMTFs antes de estrogênioterapia/ antiandrogênio, após 1 ano e após 2 anos - Valerato de Estradiol 4mg/dia Citrato de Ciproterona 50mg/dia. Grupo controle: 49 homens controle pareados por idade. | TMTF tem menor densidade mineral óssea que homens do grupo controle mesmo antes de estrogênioterapia, após o uso do hormônio passam a ter boa manutenção óssea. Após estrogênioterapia a densidade óssea aumenta no colo femoral, radio, espinha lombar, e corpo total.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Reutrakul S, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Bunnag P, Rajatanavin R, 1998   | 28 TMTF separados em 2 grupos:<br>Grupo 1 (n=11) usou estrogênio por 2 anos ou menos;<br>Grupo 2 (n= 17) com uso de estrogênios mais de 2 anos. Controle = 24 homens adultos saudáveis.               | Grupo 1: menor densidade mineral óssea no trocânter femoral e no corpo total do que nos controles<br>Grupo 2: Maior densidade mineral óssea em L2-L4 do que em controles.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                      |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VWierckx K, Mueller S, Weyers S, Van Caenegem E, Roef G, Heylens G, T'Sjoen G, 2012                  | 100 pessoas transexuais TMTF ou TFTM                                                                                                  | TFTM: Ausência de osteoporose.<br>TMTF: Osteoporose de coluna lombar e rádio.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, Haraldsen I, T'Sjoen G., 2013                                     | 25 TMTF sem tratamento hormonal ou cirurgia prévia<br>Controles: 941 homens                                                           | TMTF quando comparados aos homens controle apresentaram maior prevalência de osteoporose, menor densidade mineral óssea em quadril, colo do fêmur, coluna lombar, e em corpo total, rádio, tíbia. Conclusão: TMTF tem menor massa óssea quando comparados a homens do grupo controle, podendo ser reflexo de um estilo de vida menos ativo.                                              |
| Turner A, Chen T C, Barber T W, Holick M F, Tangpricha V, 2004                                       | 15 TFTM observadas durante 2 anos em uso de 70mg de testosterona intramuscular semanalmente.                                          | Aumento de densidade mineral óssea no colo do fêmur ao longo de 2 anos. Conclusões: Terapia com testosterona em níveis supra fisiológicos aumentam a densidade mineral óssea em quadril e mantém inalterada coluna lombar. Efeitos da testosterona podem ser diretamente no metabolismo ósseo ou devido a aromatização para estradiol.                                                   |
| Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Dedekerckx D, Van de Peer F, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen G., 2012 | 50 TFTM operados; grupo controle de mulheres.<br>16 TFTM sem cirurgia e sem substituição hormonal;<br>16 mulheres como grupo controle | Antes de tratamento hormonal TFTM tinham mesma geometria óssea que controles.<br>Após tratamento com testosterona: Aumento de osso cortical no rádio. Menor volume cortical e menor densidade mineral no rádio e tíbia.                                                                                                                                                                  |
| Gooren LJ1, Kreukels B, Lapauw B, Giltay EJ., 2015                                                   |                                                                                                                                       | Revisão de literatura sobre o possível impacto da genética sexual original sobre o efeito de esteroides sexuais do sexo oposto sendo administrados sobre diversas funções e órgãos. Não foram encontradas referências descrevendo alterações especificamente sobre o metabolismo ósseo, independente do indivíduo tem em sua genética original os pares de cromossomos sexuais XX ou XY. |

Tabela 2 – Autor e ano, população estudada e resultados encontrados nos artigos selecionados sobre o efeito de esteroides sexuais usados em processos transexualizadores sobre a densidade mineral óssea.

## DISCUSSÃO

Muito embora as populações dos estudos realizados em TMTF variaram bastante, os estudos por nós selecionados tiveram em comum o fato de serem pessoas adultas, inicialmente do sexo masculino e submetidas a tratamento com estrogênio em doses consideradas eficazes mesmo na população feminina na qual se realiza reposição hormonal. Em todos os estudos de perda ou manutenção de densidade mineral óssea, o método de escolha foi a densitometria óssea, considerado o padrão ouro para a avaliação. Portanto houve uma uniformidade nos estudos e que, em sua grande maioria, chegaram a uma mesma impressão: a de que o uso de estrogênio no processo transexualizador de TMTF, desde que usado em dose fisiológica, pode, sim, preservar a densidade mineral óssea.<sup>6 7 11 12</sup>

O estrogênio tem importante ação sobre o metabolismo ósseo. Atua sobre os osteoclastos inibindo a liberação de fatores que aumentam a reabsorção óssea, como interleucinas, fatores estimulantes de colônias de macrófagos e granulomacrófagos e prostaglandina E2. Ele, principalmente, influencia a gênese de osteoclastos por meio da regulação da produção de ligantes e receptores da família dos fatores de necrose tumoral, como o ligante do receptor ativador do fator nuclear NF-κB (RANKL), o seu receptor e a osteoprotegerina. O RANKL pode ser produzido, também, por linfócitos e monócitos. O estrogênio também tem a função de liberar o Fator de Transformação do Crescimento pelos osteoclastos e osteócitos, fator este que regula a ação dos próprios osteoclastos. Por fim, o estrogênio tem a ação de aumentar a diferenciação de osteoclastos em osteoblastos.<sup>4</sup>

Os achados de Wiereckx et al.<sup>15</sup> de osteoporose em coluna lombar e rádio em TMTF nos fornece um contraponto aos achados mais frequentes pelo fato de ter sido feito em uma população de pessoas pós retirada dos testículos e, ainda, com tempo médio de tratamento hormonal de 10 anos, ou seja, de longa duração. Nem todos os estudos tiveram tamanha homogeneidade em termos de tempo de tratamento e, ainda, levando-se em conta os achados de Van Kesteren et al.<sup>7</sup>, de diferenças em termos de densidade mineral óssea em grupos distintos, cuja variável independente foi, simplesmente, o tempo de duração (menos de 2 anos e 2 anos ou mais de tratamento).

Ainda, sobre os achados de Wiereckx et al.<sup>15</sup>, com relação ao antecedente de orquiectomia, presente em toda a população de TMTF que fez parte da população estudada, tendo em vista que mesmo em pacientes não operados e sem tratamento com esteroides sexuais existe pelo menos uma mínima presença dos dois hormônios, não se pode descartar com absoluta certeza que a orquiectomia, neste caso, tenha sido responsável, pelo menos em parte, pelo achado. Na literatura por nós pesquisada não encontramos nenhum estudo em transexuais que estudasse a presença ou ausência de testículos como variável independente e a presença ou não de alterações em densidade mineral óssea. Na contrapartida, pelo menos teoricamente, a orquiectomia não deveria ser responsabilizada pela osteoporose encontrada. Todos os pacientes estavam em tratamento com doses adequadas de estrogênio cuja regulação se assemelha ao da testosterona, ou seja, basicamente por feedback negativo tanto de um quanto de outro sobre a liberação de Hormônio Luteinizante e Hormônio folículo Estimulante pela hipófise. A administração de um dos esteroides sexuais tem efeito inibidor da liberação natural do outro.<sup>5</sup>

Merece especial destaque o estudo de Van Caenegem et al.<sup>16</sup>, em 2013, que comparou 25 TMTF virgens de tratamento hormonal ou cirúrgico a 941 homens não transexuais. Encontrou que os transexuais apresentavam menor massa e força muscular além de menor densidade óssea em quadril, colo do fêmur, coluna lombar, rádio, tíbia e corpo total, assim como maior ocorrência de osteoporose, mesmo virgens de tratamento. Levando-se em conta que a medicina moderna considera ser importante não só os aspectos biológicos, como também os aspectos psicossociais, identificamos aí, uma clara variável intermediária a ser levada em conta em qualquer dos estudos que tentarem correlacionar o uso de esteroides sexuais e o metabolismo ósseo: o estudo aponta para a possibilidade dos hábitos de vida menos ativa presentes nesta população por si só, independente da ação de hormônios, estarem condicionando um perfil basal próprio da população TMTF e que podem interferir nos resultados.

Com relação aos achados em estudos sobre TFTM, inicialmente nos chamou a atenção o fato de haver um número consideravelmente menor de artigos que abordassem exclusivamente os efeitos do uso de esteroides sexuais com finalidade de redesignação sexual nesta população. Nos artigos por nós encontrados, apenas 2 foram exclusivamente dedicados a esta população enquanto os demais abordaram ambos TMTF quanto TFTM. Estes dois estudos<sup>6 17</sup> associados a mais 5 indicaram que a testosterona foi capaz de aumentar ou pelo menos manter a densidade mineral óssea desta população, desde que em doses adequadas.<sup>8 9 15</sup> A testosterona tem a propriedade de aumentar o metabolismo basal e, consequentemente, a síntese proteica. Dessa forma, tem a capacidade de aumentar a matriz óssea, disponibilizando, assim, maior oportunidade para a deposição de Fosfato de Cálcio sobre ela. A consequência disto é o aumento da massa óssea mediante sua presença.<sup>5</sup>

O acompanhamento de 19 TFTM em tratamento com testosterona durante 28 a 63 meses encontrou que o tratamento com testosterona foi capaz de manter a massa óssea pós ooforectomia apenas por 1 ano, sendo que após isto, mesmo com a administração do hormônio, houve perda óssea. Os próprios autores do trabalho discutem que a causa da perda óssea foi, muito provavelmente, pelo uso de doses inferiores ao necessário para a manutenção da densidade mineral óssea, inclusive encontrando relação entre dosagens de gonadotrofinas alteradas e ocorrência de perda óssea futura. Propõem que, devido ao achado da dosagem de LH e FSH terem sido identificadas como melhores preditores da perda óssea, que deveriam fazer parte da rotina de acompanhamento de pacientes em tratamento com esteroides sexuais com a finalidade de processo transexualizador, fosse em TFTM ou TMTF.<sup>7</sup>

Por fim, muito embora não seja o objetivo do nosso trabalho, não se pode deixar de citar que a literatura revisada faz referência não só aos efeitos dos esteroides sexuais sobre o metabolismo ósseo, mas também a outros efeitos desses hormônios, desejáveis ou não. Além do aumento de risco de algumas neoplasias, com destaque à mamária, em TMTF levam a diminuição da massa e da força muscular, redistribuição e aumento da gordura corporal e consequentemente, doenças cardiovasculares, intolerância à glicose e eventos tromboembólicos; em TFTM houve aumento de massa magra, de massa e força muscular, diminuição de gordura corporal, aumento da circunferência abdominal e diminuição da circunferência do quadril. Deve ser lembrado, pois, que o acompanhamento de pacientes em processo transexualizador requer cuidados com relação a esses aspectos.<sup>6 7 8 9 10 11 12</sup>

## CONCLUSÕES

1. O uso de estrogênio em doses fisiológicas para a processo transexualizador em TMTF é capaz de preservar a densidade mineral óssea.

2. O uso da testosterona em doses fisiológicas para processo transexualizador em TFTM também parece ser capaz de preservar a densidade mineral óssea. No entanto, pela escassez de estudos especificamente nesta população até o momento, há necessidade de maior monitoramento quanto à ocorrência de perda de massa óssea.

3. A dosagem de FSH e principalmente de LH são os melhores preditores de perda de massa óssea e, por isto, devem ser usados para pode ser útil no monitoramento da manutenção de níveis eficazes de esteroides sexuais para a prevenção da diminuição de massa óssea. Além disto, em pacientes em tratamento prolongado, a densitometria óssea deve também, fazer parte do acompanhamento.

increases bone mineral density in female-to-male transsexuals: A case series of 15 subjects. *Clin Endocrinol.* 2004; 61(5):560-6.

18. Gooren LJ, Kreukels B, Lapauw B, Giltay EJ. (Patho)physiology of cross-sex hormone administration to transsexual people: the potential impact of male-female genetic differences. *Andrologia.* 2015; 47(1):5-19.

## REFERÊNCIAS

1. Abdo CHN. Transtornos da identidade sexual e transtornos relacionados ao desenvolvimento sexual e à sua orientação. *Sexualidade humana e seus transtornos.* 5. ed. São Paulo: Leitura Médica, 2014:275-96.
2. Conselho Federal de Medicina 1955/10. Dispõe sobre a cirurgia de transgenitalismo e revoga a Resolução CFM 1652/02. *Diário Oficial da União,* 2010.
3. Silveira MT, Machado AG. Transexualidade. In: de Deus JM, Amaral WN. *Manual prático de ginecologia.* Goiânia: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFG, 2014:276-80.
4. Riggs BL, Melton III LJ. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1995.
5. Guyton AC. *Endocrinologia e reprodução. Tratado de fisiologia médica.* 5. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1977:869-941.
6. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Dedekerckx D, Van de Peer F, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen G. Bone mass, bone geometry, and body composition in female-to-male transsexual persons after long-term cross-sex hormonal therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):2503-11.
7. Van Kesteren P, Lips P, Gooren LJ, Asscheman H, Megens J. Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol.* 1998; 48(3):347-54.
8. Schlatterer K, Auer DP, Yassouridis A, Von Werder K, Stalla GK. Transsexualism and osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998; 106(4):365-8.
9. Ruetsche AG, Kneubuehl R, Birkhaeuser MH, Lippuner K. Cortical and trabecular bone mineral density in transsexuals after long-term cross-sex hormonal treatment: A cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2005; 16(7):791-8.
10. Mueller A, Dittrich R, Binder H, Hoffmann I, Beckmann M. High dose estrogen treatment increases bone mineral density in male-to-female transsexuals receiving gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of testosterone. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153(1):107-13.
11. T'Sjoen G, Weyers S, Taes Y, Lapauw B, Toye K, Goemaere S, Kaufman JM. Prevalence of Low Bone Mass in Relation to Estrogen Treatment and Body Composition in Male-to-Female Transsexual Persons. *J Clin Densitom.* 2009; 12(3):306-13.
12. Mueller A, Zollner H, Kronawitter D, Beckmann MW, Dittrich R. Body composition and bone mineral density in male-to-female transsexuals during cross-sex hormone therapy using gonadotrophin-releasing hormone agonist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119(2):95-100.
13. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Kaufman JM, T'Sjoen G. Preservation of volumetric bone density and geometry in trans women during cross-sex hormonal therapy: a prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2014; 26(1):35-47.
14. Reutrakul S, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Bunnag P, Rajatanavin R. The effects of oestrogen exposure on bone mass in male to female transsexuals. *Clin Endocrinol.* 1998; 49(6):811-4.
15. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, Van Caenegem E, Roef G, Heylens G, T'Sjoen G. Long-Term Evaluation of Cross-Sex Hormone Treatment in Transsexual Persons. *J sex med.* 2012;9(10):2641-51.
16. Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, Haraldsen I, T'Sjoen G. Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy. *Bone.* 2013; 54(1):92-97.
17. Turner A, Chen TC, Barber TW, Holick MF, Tangpricha V. Testosterone