

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
OFTALMOLOGIA

Alterações Oftalmológicas em Pessoas Transgénero

Diogo Luís da Rocha Maia

M

2022





ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM PESSOAS TRANSGÉNERO

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Diogo Luís da Rocha Maia

Aluno do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: diogomaia5198@gmail.com

Orientador: Professor Doutor João Nuno Melo Beirão

Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto - Hospital de Santo António

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Coorientador: Doutor João Heitor Marques

Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto - Hospital de Santo António

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Porto, Maio 2022

Diogo Luis da Rocha e Maia

Assinatura do Estudante



Assinatura do Orientador



Assinatura do Coorientador

Porto, Maio 2022

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, o Prof. Dr. João Nuno Melo Beirão e ao meu Coorientador, o Dr. João Heitor Marques por todo o esforço, dedicação, apoio, disponibilidade e ajuda que foram fundamentais para a realização desta dissertação.

RESUMO

Introdução: A identidade de género é um tópico de crescente importância global, tendo sido cada vez mais discutida. A transição de indivíduos transgénero do sexo biológico para o correspondente ao género com que se identificam é também cada vez mais procurada por parte desta comunidade. Assim, torna-se importante investigar os efeitos que a terapia hormonal, em particular, poderá ter ao nível de vários órgãos, mais concretamente a nível oftálmico.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica sobre as alterações oftalmológicas associadas à terapia hormonal de mudança de sexo em indivíduos transgénero.

Desenvolvimento: A transição do sexo biológico efetuada por indivíduos transgénero, particularmente quando feita recorrendo a métodos hormonais, pode cursar com efeitos adversos do ponto de vista oftalmológico. De facto, está bem documentado o papel das hormonas sexuais ao nível ocular, sendo que diferentes hormonas sexuais potenciam o desenvolvimento de patologias específicas. No caso de indivíduos transgénero, a alteração dos níveis de hormonas sexuais aquando ou após a transição parece estar relacionada com o surgimento de várias patologias. Estas estão associadas ao facto de haver um maior risco de desenvolver tromboembolismo venoso, autoimunidade e inflamação e ainda hipertensão intracraniana idiopática, fatores que poderão estar na sua base.

Conclusão: Existem fortes indícios de que existe uma associação entre a terapia hormonal e o desenvolvimento de certas patologias oftálmicas em pacientes transgénero durante ou após a realização da transição de sexo biológico. De facto, identifica-se uma relação entre a terapia com hormonas sexuais e uma série de patologias (como uveítes, nevrite ótica, tromboembolismo venoso e neuropatia ótica isquémica aguda e retinopatia diabética e hipertensiva, entre outras), justificando a adoção de uma abordagem multidisciplinar, que inclua acompanhamento por profissionais de oftalmologia, em indivíduos transgénero que realizem este tipo de tratamentos.

Palavras-chave: Oftalmologia, Patologias Oftalmológicas, Pessoas Transgénero, Disparidades nos Cuidados de Saúde, Efeitos Adversos dos Estrogénios, Uso Terapêutico dos Estrogénios, Procedimentos de Redesignação de Sexo, Efeitos Adversos da Testosterona, Uso Terapêutico da Testosterona.

ABSTRACT

Introduction: Gender identity is a topic of crescent global importance which is discussed more and more every day. Sex reassignment treatment is also more sought than ever by the transgender community. Therefore, it is important to investigate the potential effects that hormonal therapy, in particular, might have on the various organs, more specifically in the ophthalmic area.

Objectives: To perform a literature review on the potential ophthalmic effects of hormonal therapy in transgender people undergoing sex reassignment.

Development: Sex reassignment transition done by transgender people, especially when done by recurring to hormonal methods, might have adverse effects from an ophthalmologic point of view. In fact, the role of sex hormones on the eyes is well documented, and it is known that different sex hormones can lead to the development of specific pathologies. In transgender people, the change in sex hormone levels during or after sex reassignment can be related to the development of a variety of pathologies. These are associated with the fact that there is a higher risk of developing venous thromboembolism, autoimmunity, inflammation and idiopathic intracranial hypertension, factors which might be in their origin.

Conclusion: In fact, a link has been found between sex hormone therapy and a number of disorders (including uveitis, optic neuritis, vision loss due to venous thromboembolism or optic nerve ischemia, and retinopathies, among others), highlighting the need for a multidisciplinary approach that includes ophthalmologists when dealing with transgender people undergoing sex reassignment treatment.

Keywords: Ophthalmology, Eye Diseases, Transgender Persons, Healthcare Disparities, Estrogens adverse effects, Estrogens therapeutic use, Sex Reassignment Procedures, Testosterone adverse effects, Testosterone therapeutic use.

LISTA DE ABREVIATURAS

BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*

GnRH - *Gonadotropin-Releasing Hormone*

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
LISTA DE FIGURAS	viii
MATERIAL E MÉTODOS.....	ix
INTRODUÇÃO.....	1
1. Identidade de género	2
1.1. Transgénero	2
1.1.1. Disforia de género	2
2. Obstáculos aos cuidados de saúde em indivíduos transgénero	3
3. Transição de género	4
3.1. Transição social	4
3.2. Transição médica	4
3.3. Transição cirúrgica	5
4. Avaliação pré-transição de pacientes	5
5. Tratamento hormonal	6
5.1. Terapia hormonal com testosterona	6
5.1.1 Efeitos sistémicos da terapia hormonal com testosterona.....	6
5.2. Terapia hormonal com estrogénios e antiandrógenos	8
5.2.1. Efeitos sistémicos do tratamento hormonal com estrogénios e antiandrógenos.....	9
5.3. Efeitos sistémicos da transição hormonal.....	10
5.3.1. Efeitos oftálmicos das hormonas sexuais.....	10
6. Patologia oftalmológica associada a terapia hormonal em indivíduos transgénero.....	13
6.1. Papel das hormonas na neuroftalmologia.....	13
6.1.1. Tromboembolismo venoso em pacientes transgénero.....	13
6.2. Diferenças biológicas de indivíduos transgénero e risco oftálmico associado.....	14
6.3. Efeitos da terapia hormonal na autoimunidade e inflamação	15
6.4. Hipertensão intracraniana idiopática e perda de visão	16
6.5. Retinopatias	16
CONCLUSÃO	17
BIBLIOGRAFIA	18

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Efeitos da terapia com testosterona em homens transgénero.

Figura 2: Efeitos da terapia com estrogénio e antiandrógenos em mulheres transgénero.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração desta dissertação sob a forma de uma revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa de artigos científicos sobre as alterações oftalmológicas da terapia hormonal de mudança de sexo em pessoas transgênero na base de dados *PubMed*, limitada a publicações escritas em inglês, sem limite temporal de publicação. Para o efeito, foi utilizada uma lista de palavras-chave em inglês para assim facilitar a pesquisa, nomeadamente *Ophthalmology, Eye Diseases, Transgender Persons, Healthcare Disparities, Estrogens adverse effects, Estrogens therapeutic use, Sex Reassignment Procedures, Testosterone adverse effects, Testosterone therapeutic use*. Adicionalmente, foram também utilizadas publicações referenciadas nos artigos selecionados como fonte de informação para a realização da dissertação. Foram excluídas as publicações relativas a outras alterações patológicas resultantes dos efeitos da terapia hormonal de mudança de sexo em pessoas transgênero.

INTRODUÇÃO

A identidade de género é um tema que tem vindo a ganhar preponderância a nível global, dado que é um tópico progressivamente mais discutido na comunidade médica e na sociedade. Como resultado deste crescente interesse gerado à volta do tópico, há cada vez mais informação disponível, tanto para os profissionais de saúde como para a população geral. Esta maior consciencialização leva a que cada vez mais indivíduos transgénero tenham acesso, pelo menos em teoria, às possibilidades existentes para realizarem a transição do sexo biológico.

Deste modo, torna-se fácil compreender que tenha havido um aumento do número de pessoas a realizar esta transição nos últimos anos.¹ Como em qualquer tratamento, existem efeitos adversos que não são desprezíveis e podem afetar significativamente a vida dos indivíduos tratados. Assim, torna-se importante investigar os efeitos que a terapia hormonal, em particular, poderá ter ao nível de vários órgãos. No que à oftalmologia diz respeito, verifica-se uma associação entre a terapia hormonal realizada no âmbito da transição do sexo biológico nestes indivíduos e o desenvolvimento de certas patologias oculares. A finalidade desta dissertação é explorar esta associação, bem como alguns dos mecanismos subjacentes a estas mesmas alterações patológicas.

1. Identidade de género

Uma das mais fundamentais formas de identidade segundo a qual o ser humano se afirma é a identidade de género. Esta abrange a experiência pessoal de cada indivíduo mediante a sensação de pertença e identificação com as pessoas do mesmo género. Frequentemente, é com base na nossa identidade de género que nos relacionamos com outros, adequando as nossas atitudes, comportamentos e personalidade esperados de nós enquanto indivíduos de um género específico. Na maioria das vezes, esta identidade de género é congruente com as características sexuais físicas. No entanto, isto nem sempre se verifica. O termo “transgénero” refere-se a indivíduos cujo sexo atribuído à nascença (i.e., geralmente por um profissional de saúde, com base na genitália externa) não é concordante com a sua identidade de género (i.e., a perceção psicológica do seu género).²

1.1. Transgénero

Para estabelecer que um paciente é transgénero, aplicam-se os seguintes critérios: identidade de género persistentemente distinta do sexo atribuído à nascença; capacidade de tomar decisões médicas; e exclusão de condições psicológicas que possam ser confundidoras. A persistência da incongruência de identidade de género e sexo atribuído à nascença não tem uma janela periódica definida, sendo típico que na maioria dos pacientes tenha início na infância.³ Apesar destes critérios serem aplicados a crianças e adultos, é recomendado pelos critérios da *Endocrine Society*⁴ que as crianças sejam avaliadas por uma equipa clínica multidisciplinar, visto que estas podem apresentar a sua identidade de género de uma maneira mais heterogénea.

1.1.1. Disforia de género

Alguns indivíduos transgénero, não todos, experienciam disforia de género, que pode ter início na infância, puberdade ou idade adulta, e concerne sofrimento psicológico como resultado da incongruência entre a identidade de género e o sexo atribuído à nascença.²

Ademais, apenas alguns dos indivíduos transgénero escolhem realizar tratamentos médicos para alinhar a sua identidade de género com o seu aspeto físico. A maioria destes apresenta-se a cuidados médicos na adolescência ou início da vida adulta, sendo que não é ainda claro se isto se deve a uma realização tardia da incongruência de identidade de género, falta de habilidade na infância de comunicar ou articular corretamente esta incongruência, ou pressão externa de que os indivíduos se

conformem com o que é de si esperado pelos padrões sociais de género. Além disso, apesar da vontade de intervenção, alguns indivíduos adiam a procura de ajuda médica devido a circunstâncias familiares, limitações financeiras, ambiente de trabalho, entre outras.⁵

2. Obstáculos aos cuidados de saúde em indivíduos transgénero

Atualmente, é desconhecida a grandeza da população que é transgénero, bem como a percentagem desta que necessita de cuidados de saúde especiais. O principal obstáculo prende-se com muitos destes indivíduos viverem com incongruências de identidade de género sem procurar ajuda externa, devido ao estigma ainda extremamente prevalente que os desencoraja de assumirem abertamente a sua identidade. De países pertencentes às Caraíbas, África e Médio Oriente, há pouca ou nenhuma informação sobre indivíduos transgénero, e tampouco das suas experiências e necessidades clínicas. Apesar disto, sabe-se que existe, a nível mundial, estigma e discriminação de indivíduos transgénero que ocorrem diariamente. Estes indivíduos são muitas vezes vistos como depravados sexuais, moralmente corruptos e mentalmente perturbados.⁶ Os testemunhos existentes pintam um quadro de segregação e abuso perpetrados por indivíduos, grupos e organizações. Jovens que se assumam transgéneros são por vezes afastados de ambientes familiares intolerantes, acabando muitas vezes, nestes casos, por desistir dos estudos, resultando em deficientes condições económicas, falta de habitação e dificuldade no acesso a bens básicos. Por causa disto, é frequente experienciarem também dificuldades e discriminação no acesso a cuidados de saúde, o que resulta num estado de saúde fraco e falta de bem-estar.⁷ Apesar disto, alguns estudos demonstram haver medidas que podem ser tomadas que incentivam pacientes transgénero a procurar ajuda médica, como, por exemplo, a utilização dos pronomes preferenciais de cada indivíduo, o respeito pela sua identidade de género, ou até adequação do espaço físico através da inclusão de símbolos, fotografias ou posters inclusivos que representem uma variedade de pessoas. Já nas consultas ou momentos de exame físico, os pacientes devem ser recebidos num ambiente acolhedor e livre de julgamento, para poderem falar abertamente dos seus problemas.⁸

3. Transição de género

Analisando mais concretamente a transição dos pacientes transgénero, esta assenta em três vertentes: social, médica e cirúrgica.⁹

3.1. Transição social

A transição social inclui a decisão de apresentar publicamente a sua identidade de género, o que pode passar por mudanças na aparência, no uso de pronomes, no nome e até nos comportamentos sexuais. Intervenções comportamentais podem passar por esforços de ressocialização, como a aprendizagem de maneirismos, maneira de comunicação e de comunicação do género de preferência.⁹ Nesta fase do tratamento, é fundamental que haja um suporte das condições de saúde mental, de modo a evitar ansiedade e depressão nestes pacientes, bem como avaliação do paciente para averiguar se há condições para avançar para a fase médica da transição.¹⁰

3.2. Transição médica

A transição médica, ou endócrina, passa por procurar ajuda médica, tipicamente pelo uso de hormonas, para fazer a transição de aparência física e da função dos órgãos produtores de hormonas, do padrão de crescimento pilar e de outras características sexuais externas.⁹ Segundo os critérios de tratamento da World Professional Association for Transgender Health, para iniciar a transição médica é recomendado diagnosticar disforia de género no indivíduo, tratar comorbidades ou outras condições médicas existentes e ainda garantir que há estabilidade mental no paciente em questão. Para além disto, é fulcral que haja total educação e conhecimento daquilo em que consiste o tratamento médico, bem como capacidade de fornecer consentimento.³ De acordo com estudos feitos, a terapia hormonal demonstrou uma melhoria significativa do ponto de vista estatístico na saúde mental dos pacientes durante a fase de transição e processo de afirmação da identidade de género.¹¹ No entanto, esta fase do tratamento deve incluir, idealmente, suporte psicológico que inclua controlo do humor, ansiedade e outras condições.

3.3. Transição cirúrgica

Por último, a transição cirúrgica inclui a alteração cirúrgica de órgãos sexuais internos e externos ou regulados por hormonas. As opções cirúrgicas para pacientes do sexo masculino que pretendam transitar para o sexo feminino incluem a remoção da saliência da cartilagem tiroideia (conhecida vulgarmente como maçã de Adão), a orquiectomia, a vaginoplastia e ainda a mamoplastia de aumento. Já no caso de pacientes do sexo feminino que pretendam fazer transição para o sexo masculino, as opções cirúrgicas apresentadas são a mastectomia, a histerectomia e salpingo-ooforectomia, a metoidioplastia e a faloplastia.⁹

4. Avaliação pré-transição de pacientes

Antes da transição dos pacientes transgénero, é necessário que estes passem por um processo de recolha de história e exame físico. A história deve ser colhida de forma aberta e livre de julgamentos por parte do clínico, considerando individualidades, mudanças ou características distintas em cada paciente mediante a administração de hormonas ou procedimentos cirúrgicos que possa já ter sofrido. Para além disto, é ainda fulcral ter uma especial atenção a potenciais experiências negativas ou até traumáticas, nomeadamente que tenham tomado lugar em situações de cuidados de saúde.¹² O exame físico deve ser relevante perante a anatomia presente no momento de examinação, independentemente da apresentação de género que o paciente manifeste. Isto torna-se particularmente importante em indivíduos que já tenham iniciado terapia hormonal, dado que as características sexuais, nomeadamente as secundárias, podem apresentar-se mediante um espectro de desenvolvimento, dependendo da idade de início e duração do uso das hormonas.¹⁰ Ademais, é necessário ter em conta as diferenças anatómicas dos órgãos em indivíduos transgéneros, tal como são verificadas no exame físico pélvico: no caso de pacientes que fizeram transição cirúrgica para o sexo feminino, a anatomia da vagina construída cirurgicamente será diferente, com ausência de cérvix e fôrnices, podendo ainda ter uma posição mais posterior.¹³ Já nos homens transgénero, é frequente a prática de algumas técnicas de *binding* do peito, o que pode levar a lesões na pele. Já nas mulheres transgénero, a técnica de *tucking*, nomeadamente dos testículos e pénis, pode provocar hérnias ou outras complicações do canal inguinal externo, ou ainda lesões ao nível da pele do períneo.¹⁴ Neste sentido, torna-se imprescindível educar os pacientes para práticas seguras e que não tragam lesões a longo prazo.

5. Tratamento hormonal

Debruçando-nos agora sobre a vertente hormonal da transição, esta é adaptada a cada paciente, sendo, no entanto, o mais comum a realização de terapia com testosterona para homens transgénero e a terapia com estrogénios e antiandrógenos para mulheres transgénero.¹⁵

5.1. Terapia hormonal com testosterona

A terapia com testosterona para homens transgénero tem como objetivos a obtenção de características sexuais secundárias de homens cisgénero e o desaparecimento das características sexuais secundárias femininas, de maneira a diminuir a disforia de género e permitir que estes indivíduos possam melhor manifestar a sua identidade de género. Esta terapia assemelha-se à terapia hormonal utilizada em homens cisgénero com hipogonadismo. Antes de iniciar a terapia, é necessário realizar um hematócrito e saber o perfil lipídico do paciente, uma vez que estes são indicadores sensíveis aos andrógenos.¹⁶ Geralmente, a dose inicial utilizada é metade daquela que se espera ser necessária para atingir o máximo de virilização do paciente em questão. Estudos realizados por Nakamura *et al.* mostram que os efeitos iniciais da terapia com testosterona dependem da dose administrada, sendo que doses maiores atingem os efeitos desejados mais cedo. No entanto, passado seis meses do início da terapia, as doses mais altas deixam de ser mais eficazes do que doses inferiores. Assim, deve ser medido o risco de iniciar a terapia com doses mais altas mediante o benefício que possa trazer ao paciente.¹⁷ Após iniciada a administração de testosterona, devem ser realizadas medições periódicas dos níveis hormonais para titulação da quantidade a administrar. A terapia hormonal é considerada segura a curto prazo, segundo estudos que analisaram as mudanças hormonais e clínicas desta terapia, bem como efeitos adversos da mesma (nomeadamente morte, eventos cardiovasculares, trombozes venosas, embolismos pulmonares e fraturas osteoporóticas), tendo-se verificado que nenhum dos participantes do estudo desenvolveu estes efeitos adversos.¹⁸ No entanto, não existem ainda estudos suficientes para avaliar a sua segurança a longo prazo.¹⁵

5.1.1. Efeitos sistémicos da terapia hormonal com testosterona

A terapia hormonal com testosterona tem efeitos sistémicos, tanto desejados como indesejados. Ao nível da pele e faneras, a testosterona leva ao aparecimento de pelo na face e corpo, geralmente acompanhados por aparecimento de acne, devido à interação dos androgénios com as

glândulas sebáceas. Em doentes com predisposição genética, pode surgir alopecia androgénica. Induz também mudanças no sistema reprodutor, com diminuição nos níveis de estrogénio, cessação da menstruação e diminuição na espessura do epitélio vaginal.¹⁹ Além disso, há alteração na composição do tecido mamário, tornando-se este mais rico em tecido conjuntivo fibroso e mais pobre em tecido glandular e adiposo.²⁰ Ao nível da voz, o aumento dos níveis de testosterona leva a que as cordas vocais se tornem mais grossas²¹, o que por sua vez conduz à alteração do timbre para tons mais baixos¹⁵, tal como ocorre em rapazes durante a adolescência.

No entanto, esta categoria de tratamento tem também riscos potencialmente associados, nomeadamente a nível cardíaco e metabólico. Estudos demonstram que a terapia com testosterona leva a um aumento de 4 a 12 mmHg da pressão arterial sistólica, sendo que não estão ainda estudados os efeitos deste aumento a longo prazo.¹⁵ Neste sentido, torna-se importante o desenvolvimento de estudos com homens transgénero mais velhos, que façam terapia hormonal há mais anos.

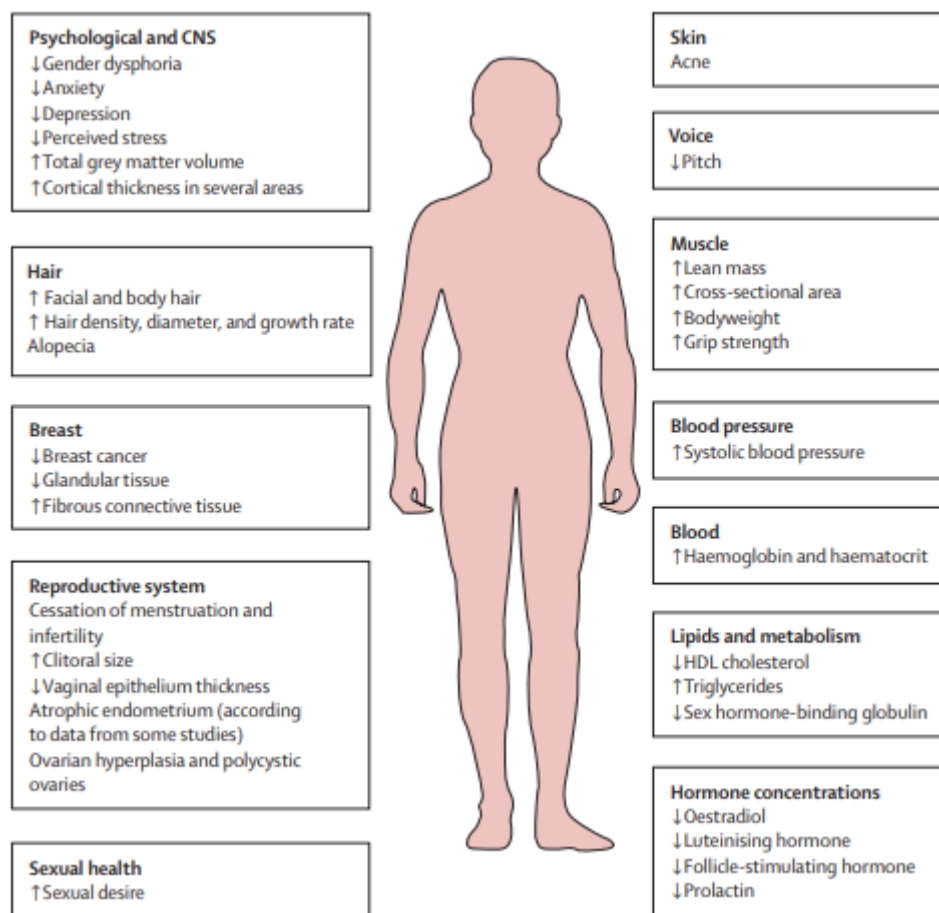


Fig.1: Efeitos da terapia com testosterona em homens transgénero. Retirado de: Irwig, M. S. (2017). Testosterone therapy for transgender men. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(4), 301–311. Utilizado com autorização.

5.2. Terapia hormonal com estrogénios e antiandrógenos

Relativamente à terapia com estrogénios e antiandrógenos para mulheres transgénero, esta procura a feminização, através da alteração nos caracteres sexuais secundários: o aumento do tamanho das mamas, a maior deposição de tecido adiposo no quadril e menor deposição na zona abdominal, o amaciar da pele e a diminuição da quantidade e distribuição pilosa, entre outros.²² Apesar de não haver ainda estudos que comprovem a eficácia da progesterona na melhoria do aumento do tamanho da mama, algumas pacientes solicitam tratamento com progesterona para este fim. De facto, existem até estudos realizados em mulheres cis-género na pós-menopausa que fizeram tratamentos com progesterona combinada com estrogénio que sugerem que esta combinação pode estar associada a um maior risco de doença cardiovascular.²³ A finasterida, um fármaco inibidor da 5- α reductase, tem também sido usado em mulheres trans como um antiandrógeno²⁴, podendo aumentar a concentração de testosterona ao bloquear a síntese de di-hidrotestosterona a partir de testosterona. No entanto, esta não é recomendada para tratamento de primeira linha pois podem agravar casos de depressão.²⁵

Os regimes hormonais usados em mulheres trans não são padronizados a nível mundial, devido tanto a diferenças regionais na disponibilidade de estrogénio e antiandrógenos, como a considerações de custos e diferenças nos regimes praticados entre diferentes países.²⁶ Por exemplo, em alguns países europeus, como a Alemanha, Bélgica, Itália, Holanda e Noruega, é comum os regimes hormonais incluírem estradiol oral combinado com ciproterona.²⁷ Já no Reino Unido, o estradiol oral é combinado com agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH).²⁸ Nos Estados Unidos da América, todas as formas de estradiol se encontram disponíveis (parentérica, oral, adesivo e gel) sendo combinadas com espironolactona. Estrogénios conjugados ou sintéticos (como o etinilestradiol) não são recomendados, dado que não é possível monitorizar as concentrações destes no sangue, e ainda devido ao potencial aumento do risco de tromboembolismo quando comparados a outros estrogénios.²⁹ Visto que os agonistas da GnRH são mais eficazmente supressores de esteroides sexuais endógenos do que outros fármacos antiandrógenos, e porque podem ser associados a menos efeitos secundários a curto prazo, a combinação de estradiol oral e agonistas da GnRh poderá ser o melhor regime hormonal a aplicar. No entanto, não existem ainda estudos publicados sobre o efeito desta combinação a longo prazo, à exceção de um pequeno estudo retrospectivo realizado em 40 pacientes, cujos resultados mostram eficácia equivalente à da ciproterona e da leuprolida.³⁰ Por fim, é ainda de referir que o uso de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas é limitado em muitos países devido ao seu custo, que na Europa pode chegar a mais de 1000 euros por ano por paciente, com custo ainda superior nos EUA.

5.2.1. Efeitos sistêmicos do tratamento hormonal com estrogénios e antiandrógenos

Apesar de atualmente o tratamento hormonal de substituição ser considerado razoavelmente seguro, desde que realizado sob supervisão médica, podem ocorrer várias condições de comorbilidade associadas à terapia hormonal. Uma vez que os estrogénios e os antiandrógenos são frequentemente combinados com outros fármacos e que variam de país para país, torna-se difícil atribuir comorbilidades especificamente a estes tratamentos hormonais. Alguns exemplos de comorbilidades que têm sido associadas à terapia hormonal são a doença tromboembólica, a osteoporose, disfunção hepática, dislipidemia, depressão e outras perturbações mentais, cancro da mama e cancro da próstata.²²

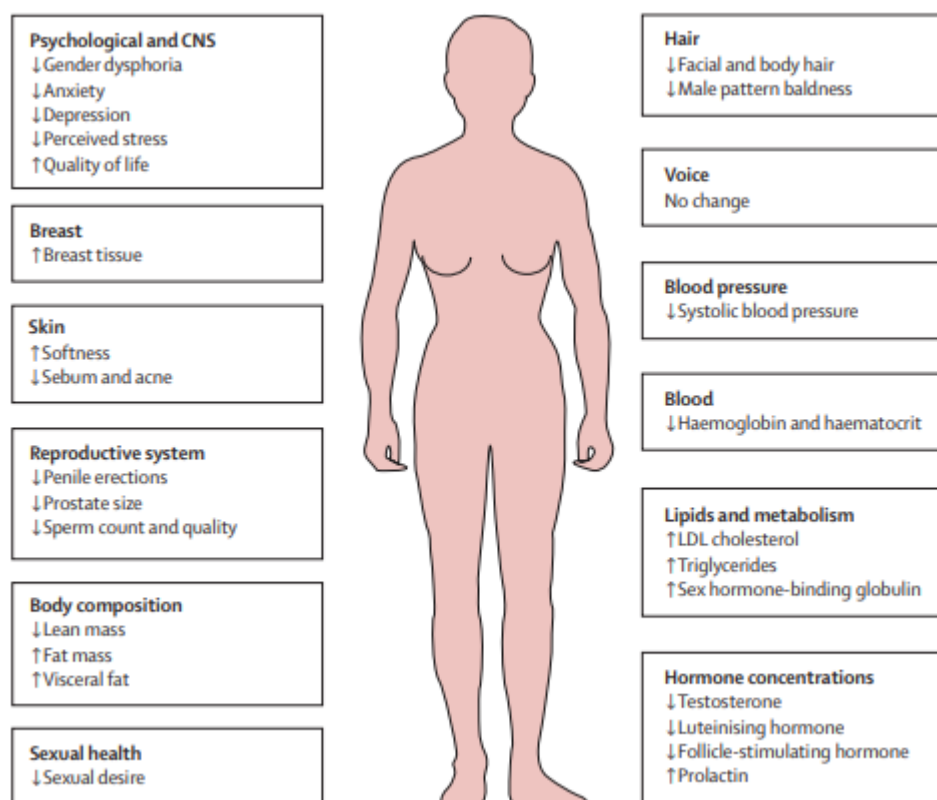


Fig.2: Efeitos da terapia com estrogênio e antiandrógenos em mulheres transgênero. Retirado de: Tangpricha, V., & den Heijer, M. (2017). Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(4), 291–300. Utilizado com autorização.

5.3. Efeitos sistémicos da transição hormonal

Assim, é reconhecido que as variações fisiopatológicas entre indivíduos do sexo masculino e feminino não são apenas limitadas ao sistema reprodutivo e órgãos associados, mas também aos órgãos comuns a ambos os sexos. O sexo é, naturalmente, uma variável humana importante a considerar ao analisar estudos em todas as áreas da saúde. As hormonas sexuais esteroides são específicas mediante o sexo, sendo predominantes os andrógenos no sexo masculino e os estrogénios e progesterona no sexo feminino. Estas hormonas são produzidas nas gónadas, podendo estar disponíveis em todos os tecidos do corpo através da circulação sanguínea, mas apenas atuam em células de tecidos alvo, através de recetores específicos. Previamente pensava-se que estes recetores estavam presentes no citoplasma ou núcleo da célula; no entanto, foram recentemente isolados recetores da membrana plasmática.³¹ Além disto, foi demonstrado recentemente que para além da sua ação genómica clássica, onde a hormona se liga aos elementos responsivos presentes no núcleo, regulam também ações rápidas nas células, tais como a captação de iões através da regulação não genómica dos canais de entrada. A presença quantitativa e qualitativa das hormonas sexuais no corpo varia consoante o sexo, idade e constituição genética de cada indivíduo, podendo estas variáveis alterar significativamente a anatomia, fisiologia e patologia dos órgãos nos quais atuam. A pergunta que surge então é se estas hormonas terão ou não papel direto nos órgãos, tecidos e células que serão à partida idênticas em ambos os sexos. Por exemplo, abordando mais especificamente o caso do olho, este órgão será visto, à partida, como idêntico nos sexos masculino e feminino, sendo a população considerada homogénea. No entanto, considerando haver recetores de hormonas sexuais presentes em vários tecidos do olho, e sendo que estas regulam a fisiopatologia do mesmo, será correto assumir que os estudos e abordagens clínicas são igualmente válidas para ambos os sexos?

5.3.1. Efeitos oftálmicos das hormonas sexuais

De facto, há um crescente número de estudos epidemiológicos que demonstram a diferente prevalência de certas patologias oftálmicas em ambos os sexos (tabela I), o que sugere que as hormonas sexuais terão influência na fisiopatologia do olho. As hormonas sexuais, como a testosterona, estrogénio e progesterona poderão estar relacionadas com várias patologias, sendo que qualquer alteração dos níveis destas hormonas poderá afetar também os tecidos oculares.^{32,33}

Tabela I – Diferenças conhecidas no status oftálmico (mediado por hormonas sexuais) entre homens e mulheres.

Status oftálmico	Prevalência	Referências
Olho seco	Maior no sexo feminino	[32], [35]
Coriorretinopatia serosa central	Maior em mulheres grávidas (comparativamente a mulheres não-grávidas e homens)	[36]
Glaucoma de ângulo fechado	Maior em mulheres com mais de 40 anos (comparativamente a homens do mesmo grupo etário)	[37]
Catarata senil	Maior em mulheres na pós-menopausa (comparativamente a homens do mesmo grupo etário)	[38], [39]
Blefarospasmo	Maior em mulheres que tomam a pílula (comparativamente a mulheres que não tomam a pílula e homens)	[40]
Buraco macular idiopático	Maior em mulheres na pós-menopausa (comparativamente a mulheres antes da menopausa e homens)	[41]
Glaucoma pigmentar	Maior em homens de raça negra com miopia (comparativamente a mulheres com menos de 50 anos e homens sem miopia)	[42], [43]
Degeneração macular relacionada à idade	Maior em mulheres na menopausa (comparativamente a homens do mesmo grupo etário)	[44]
Oclusão da veia central da retina	Maior no sexo masculino	[45], [46]
Glaucoma pseudoexfoliativo	Maior no sexo masculino	[47]

Para uma melhor compreensão do assunto, é importante referir que existem estudos que demonstraram a presença de recetores de hormonas sexuais em vários tecidos oculares, como a lente, retina, coróide, córnea, íris, corpo ciliar, glândula lacrimal, glândula de Meibomium, pálpebra e conjuntivas bulbar e palpebral.^{48,49,50,51,52,53,54} Estes estudos demonstram a presença destes recetores tanto no sexo masculino como no feminino, tendo detetado diferenças na expressão dos vários recetores consoante o sexo e a idade do indivíduo.

Mais concretamente, há evidência que os andrógenos controlam os vários processos bioquímicos e fisiológicos do aparelho lacrimal, podendo este ser deficiente no sexo feminino, em que é mais frequente o olho seco (tabela I), sendo isto também sustentado pela maior associação de olho seco durante a gravidez e lactação.⁵⁵ Neste caso concreto, o papel da terapia hormonal de substituição é ainda inconclusivo no tratamento do olho seco no sexo feminino.^{32,33} Para além disto, o tecido conjuntival demonstra variações cíclicas do epitélio conjuntival durante a menstruação e menopausa, sendo que até a maturação deste tecido se correlaciona fortemente com os níveis de estrogénio. Também a curvatura e espessura da córnea sofrem mudanças durante a gravidez, fase pré-menstrual e lactação, podendo resultar em mudanças na visão.^{33,56} A incidência de cataratas é também maior em mulheres na pós-menopausa comparativamente a homens do mesmo grupo etário, pelo que as hormonas sexuais parecem ter um papel significativo na prevenção da formação de cataratas em mulheres na pós-menopausa.³⁶ A ação protetora do estrogénio prende-se, provavelmente, com a manutenção da composição iónica e estado de hidratação do cristalino.³²

Para além do supramencionado, existe ainda evidência de uma associação entre o estrogénio e alterações patológicas na retina, sendo que há estudos que demonstram o papel protetor do estrogénio na prevenção de buracos maculares através de mecanismos não totalmente conhecidos.³⁹ Tem ainda havido uma associação entre a deficiência de estrogénios e a maior incidência de degenerescência macular relacionada com a idade, observada pelo *Eye Disease Case–Control Study Group* em mulheres no período pós-menopausa.⁵⁷

É ainda de referir a evidência literária que demonstra o controlo hormonal da pressão intraocular, tendo esta sido observada em vários estudos que comprovaram o seu aumento durante o período menstrual e a sua diminuição devido ao uso de estrogénio e progesterona em pacientes com glaucoma. Existem também estudos que confirmam um decréscimo na pressão intraocular em mulheres na pós-menopausa que fazem tratamento com estrogénio, comparativamente a homens ou a mulheres na pré-menopausa com intervenções terapêuticas semelhantes. Assim, estes estudos sugerem um possível uso terapêutico das hormonas sexuais esteróides na diminuição da pressão intraocular como tratamento do glaucoma.^{28,29,58}

Podemos inferir, então, que nos indivíduos transgênero que realizam tratamento hormonal, a probabilidade de desenvolverem certas patologias oftalmológicas poderá ser diferente, uma vez que há alteração dos níveis hormonais sexual no organismo.

Apesar dos avanços naquilo que é a investigação do papel das hormonas sexuais nas patologias oftálmicas, existem ainda poucos estudos relativos a esta problemática. É ainda mais escassa a fonte de artigos que estudam diretamente a população transgênero. Assim, focaremos agora a nossa atenção em algumas patologias que têm sido mais estudadas nestes indivíduos.

6. Patologia oftalmológica associada a terapia hormonal em indivíduos transgênero

6.1. Papel das hormonas na neurooftalmologia

Parece haver uma associação entre a terapia hormonal, particularmente com estrogénios, e um risco aumentado de doença vascular. Nos pacientes transgênero que pretendem fazer a transição do sexo masculino para o feminino, a administração de estrogénios e antiandrógenos acarreta um risco conhecido de desenvolver tromboembolismos, sendo que a maioria dos casos ocorre durante o primeiro ano de início da terapia hormonal.

6.1.1. Tromboembolismo venoso em pacientes transgênero

Para melhor analisar esta relação, podemos referir primeiramente um caso de estudo publicado em 2013 de uma mulher transgênero que realizou terapia hormonal na transição para o sexo feminino. Após 10 meses do início da terapia hormonal, a paciente sofreu perda de visão no olho direito. Posteriormente, aos 18 meses após iniciar terapia hormonal, deu entrada no serviço de urgências devido a diminuição da visão de 20/63 no olho esquerdo. No momento de admissão hospitalar, os níveis séricos de estradiol encontravam-se nos 5765 pg/ml (*guidelines*: <200 pg/ml), tendo a doente confessado que se auto-administrava com overdose de estrogénios. Ao exame oftalmológico completo, foi diagnosticada com neuropatia óptica isquêmica não arterítica bilateral. A fundoscopia realizada revelou ambos os discos óticos edemaciados na fase aguda que mais tarde evoluíram para palidez da papila. Os testes genéticos de distúrbios hereditários da coagulação realizados nesta paciente tiveram resultado negativo, bem como os exames de função cardíaca, que não revelaram alterações. Assim, este caso relaciona o aparecimento de neuropatia óptica isquêmica não arterítica bilateral com a terapia hormonal de transição, numa paciente transgênero fumadora,

com diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo II, hipertensão e obesidade. Neste caso em particular, devido aos resultados dos estudos de imagem, a isquemia parece ser de etiologia embólica.⁵⁹ Outro caso de estudo, este publicado em 2010, relata uma paciente transgênero que, após realizar cirurgias de redesignação sexual e terapia hormonal de longo termo com estrogênios (durante 15 anos), desenvolveu trombose do seio cavernoso. Uma vez que na trombose do seio cavernoso há bloqueio da drenagem venosa cerebral, gera-se um aumento de pressão intracraniana que pode cursar com alterações de visão devido à compressão do nervo ótico e desenvolvimento de papiledema. Nesta paciente, o mecanismo causador da trombose do seio cavernoso é desconhecido, tendo sido especulado que a administração prolongada de estrogênios, a idade e a presença de anticoagulante lúpico possam ter sido fatores que contribuíram para a ocorrência de trombose.⁶⁰

Assim, a administração de hormonas na transição, particularmente na transição do sexo masculino para o sexo feminino, em que se utilizam estrogênios e antiandrógenos, acarreta um risco de tromboembolismo venoso, que geralmente ocorre no espaço de um ano de início da terapia hormonal. Este risco pode ser diminuído seguindo medidas de controlo na administração hormonal destes pacientes, bem como o controlo das substâncias administradas. O etinilestradiol, por exemplo, é uma das substâncias mais utilizadas nas pílulas combinadas, tendo sido identificado em 2003 um fator major no desenvolvimento de tromboembolismos devido à sua estrutura química. Devido a isto, a maioria dos centros especializados em terapia hormonal para mudança do sexo já não prescrevem terapia hormonal que contenha etinilestradiol. No entanto, esta substância continua a ser utilizada por indivíduos transgênero que não são seguidos por profissionais de saúde, muitas vezes em doses superiores ao regulamentado, pelo que nestes indivíduos há um risco aumentado de tromboembolismo.²⁹

6.2. Diferenças biológicas de indivíduos transgênero e risco oftálmico associado

Para além dos efeitos adversos da terapia hormonal, diferenças biológicas de pacientes transgênero podem também constituir um risco aumentado de perturbações neurológicas e de humor. Um exemplo muito discutido na literatura é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Os níveis séricos deste fator em indivíduos transgênero têm sido identificados como inferiores ao de indivíduos controlo. Dado que este fator tem um papel relevante no neurodesenvolvimento, neuroproteção e neuroplasticidade, pacientes transgênero com níveis séricos de BDNF reduzidos têm maior risco de desenvolver perturbações neurológicas. Além disso, existem estudos que salientam um potencial papel protetor do BDNF contra progressão na neuropatia ótica glaucomatosa ⁶¹ e na

sobrevivência de células ganglionares da retina após neuropatia ótica traumática.^{62,63} Para além disto, o BDNF poderá também ter um papel defensor no estabelecimento de retinopatia diabética.⁶⁴

Assim, combinando o papel neuroprotector do BDNF com os efeitos pró-embólicos e anti-BDNF causados pela terapia hormonal, concluímos haver uma probabilidade acrescida de perda de visão devido à neuropatia ótica em pacientes transgénero que realizem terapia hormonal.

6.3. Efeitos da terapia hormonal na autoimunidade e inflamação

É ainda importante referir a associação entre a terapia hormonal e o desenvolvimento de autoimunidade e inflamação, bem como as implicações oftálmicas desta. Existem estudos que comprovam que as doenças autoimunes são mais comuns no sexo feminino do que no masculino, e podem ser exacerbadas durante a gravidez ou outros períodos de alteração hormonal.⁶⁵ A terapia hormonal de transição poderá também ser responsável por desencadear doenças autoimunes, sendo esta associação sustentada por alguns casos reportados ao longo dos anos. Um caso publicado em 2013 de uma paciente transgénero que fez terapia hormonal de transição do sexo masculino para o feminino destaca que esta desenvolveu lúpus eritematoso sistémico após 20 anos de terapia hormonal com estrogénios.⁶⁶ Outro caso, publicado em 2002, reporta o desenvolvimento de hepatite autoimune associado à administração de estrogénios e antiandrógenos.⁶⁷ Ademais, um estudo realizado com mulheres transgénero demonstrou que aquelas que na sua transição utilizaram estrogénios orais tinham níveis mais elevados da proteína C reativa, do fator TNF- α e das interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8, comparativamente com as que fizeram transição com aplicação transdérmica de estrogénios, nas quais não se verificaram alterações significativas destes valores.⁶⁸

Deste modo, dado que parece haver uma associação entre a administração de hormonas sexuais, particularmente os estrogénios orais, e o desenvolvimento de autoimunidade, pacientes transgénero poderão ter maior risco de sofrer de condições oftálmicas mediadas por inflamação, tais como uveítes, sarcoidose ou até nevrite ótica.

6.4. Hipertensão intracraniana idiopática e perda de visão

Outra condição para a qual os pacientes transgénero poderão também ter um maior risco é a hipertensão intracraniana idiopática, tradicionalmente associada a mulheres obesas.⁶⁹ Uma vez que a maior prevalência em mulheres se verifica após a puberdade, as hormonas sexuais poderão ter um papel nesta doença. Para além disto, a síndrome do ovário poliquístico, onde há valores elevados de hormonas masculinizantes, está também associado ao desenvolvimento de hipertensão intracraniana idiopática.⁷⁰ Assim, a utilização de hormonas masculinizantes no processo hormonal de transição poderá ser um risco para o desenvolvimento desta patologia. Aliando isto ao facto de que homens transgénero (que transitaram do sexo feminino para o masculino) têm maior probabilidade de serem inativos e obesos comparativamente a homens cisgénero ⁷¹, podemos aferir que esta população (homens transgénero) tem maior risco de desenvolver hipertensão intracraniana idiopática. Esta hipertensão intracraniana atinge o nervo óptico, podendo resultar numa diminuição transitória da perfusão deste, o que causa isquemia e consequentemente alterações visuais, podendo resultar em perda irreversível de visão.⁷²

6.5. Retinopatias

Pacientes transgénero poderão ainda ter maior risco de desenvolver retinopatias associadas ao VIH, infecção que afeta 49 vezes mais mulheres transgénero comparativamente a outros grupos.⁷³ Em doentes VIH positivos, a retinopatia é comum (40% a 60% dos pacientes não tratados) e é a principal causa de perda de visão.⁷⁴ Para além disto, as mulheres transgénero têm também maior risco de desenvolver diabetes mellitus tipo II⁷⁵ e eventos tromboembólicos, o que se traduz numa maior probabilidade de ter retinopatia diabética e oclusões vasculares da retina.

CONCLUSÃO

Os artigos disponíveis até à data parecem sugerir um maior risco em pacientes transgénero de desenvolver patologia oftálmica de causa neurológica, autoimune ou inflamatória e retiniana. Um maior investimento na investigação e desenvolvimento de estudos em torno deste tópico poderá fortalecer esta associação ou até revelar outras patologias oftalmológicas que os pacientes transgénero possuam maior risco de desenvolver.

Assim, e apesar de existir um número muito superior de bibliografia que relaciona o sexo biológico e as hormonas sexuais com o risco de desenvolver patologia oftálmica, através da qual podemos inferir o risco de indivíduos transgénero as desenvolverem também, torna-se necessário que a literatura explore mais profundamente a comunidade transgénero em específico. Tal é fulcral para se poderem formar conclusões firmes e mais sustentadas sobre este tema de elevada importância, para podermos com base nelas adaptar a maneira como os pacientes transgénero são tratados, passando por um maior acompanhamento durante e após a terapia hormonal por parte de uma equipa multidisciplinar que inclua profissionais de saúde da área de oftalmologia.

Concluindo, esta revisão bibliográfica tem como propósito dar a conhecer e sistematizar as possíveis associações entre o tratamento hormonal na transição médica dos pacientes transgénero e o desenvolvimento de patologia oftalmológica.

Bibliografia

- [1] Canner J. K., Harfouch O, Kodadek L, *et al.* Temporal Trends in Gender-Affirming Surgery Among Transgender Patients in the United States. *JAMA Surg.* 2018; 153(7):3-5.
- [2] Beek F, Cohen-Kettenis P, Kreukels B. Gender incongruence/gender dysphoria and its classification history. *Int Rev Psychiatry.* 2016;28(1):5-12.
- [3] Coleman E, Bockting W, Botzer M, *et al.* Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *Int J Transgend.* 2012; 13:165-232.
- [4] Hembree W, Cohen-Kettenis P, Gooren L, *et al.* Endocrine treatment of genderdysphoric/genderincongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:3869-3903.
- [5] Safer J. D, Tangpricha V. Care of the Transgender Patient. *Ann Intern Med.* 2019; 171(1):1-16.
- [6] Winter S, Chalungsooth P, The Y.K., *et al.* Transpeople, transprejudice and pathologization: A seven-country factor analytic study. *Int J Sex Health.* 2009; 21(2):96-118.
- [7] Bockting W. O, Miner M. H, Swinburne R, *et al.* Stigma, mental health, and resilience in an online sample of the US transgender population. *Am J Public Health.* 2013; 103(5):943-951.
- [8] Eliason M.J, Schope R. Original research: does “don’t ask don’t tell” apply to health care? Lesbian, gay, and bisexual people’s disclosure to health care providers. *J Gay Lesbian Med Assoc.* 2001; 5(4):125–134.
- [9] Collazo A, Austin A, Craig SL. Facilitating transition among transgender clients: components of effective clinical practice. *Clin Soc Work J.* 2013; 41(3):228-237.
- [10] Lapinski J, Covas T, Perkins J, *et al.* Best Practices in Transgender Health. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 45(4), 687–703
- [11] White Hughto J.M, Reisner S.L. A systematic review of the effects of hormone therapy on psychological functioning and quality of life in transgender individuals. *Transgend Health.* 2016; 1(1):21–31.
- [12] Grant J, Mottet L, Tanis J, *et al.* National transgender discrimination survey; report on health and healthcare. 2010; 5-21.
- [13] Deutsch MB. Guidelines for the primary and gender-affirming care of transgender and gender nonbinary people. 2nd edition. UCSF; 2016; 21-70.
- [14] UCSF Transgender Care. São Francisco, Califórnia: Barry Zevin; Disponível em: <https://transcare.ucsf.edu/guidelines/testicular-pain>. Consultado pela última vez em: 2022/05/31.
- [15] Irwig M. S. (2017). Testosterone therapy for transgender men. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. 5(4):301–311.
- [16] Gardner IH, Safer JD. Progress on the road to better medical care for transgender patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20:553-558.

- [17] Nakamura A, Watanabe M, Sugimoto M, *et al.* Dose-response analysis of testosterone replacement therapy in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J.* 2013; 60:275-81.
- [18] Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, *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. *J Sex Med.* 2014. 11(8):1999–2011.
- [19] Baldassarre M, Giannone F.A, Foschini M.P, *et al.* Effects of long-term high dose testosterone administration on vaginal epithelium structure and estrogen receptor- α and - β expression of young women. *Int J Impot Res.* 2013; 25:172–177
- [20] Slagter M.H, Gooren L.J, Scorilas A, Petraki C.D, *et al.* Effects of long-term androgen administration on breast tissue of female-to-male transsexuals. *J Histochem Cytochem* 2006; 54:905–910
- [21] Markova D, Richer L, Pangelinan M, *et al.* Age- and sex-related variations in vocal-tract morphology and voice acoustics during adolescence. *Hormones and Behavior* 2016. 81:84–96.
- [22] Tangpricha V, Den Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. 5(4):291–300.
- [23] Manson J.E, Hsia J, Johnson K.C, *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003; 349:523–534.
- [24] Spack N.P. Management of transgenderism. *JAMA.* 2013; 309:478–484.
- [25] Irwig M.S. Safety concerns regarding 5 α reductase inhibitors for the treatment of androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22:248–253.
- [26] Wylie K, Knudson G, Khan S, *et al.* Serving transgender people: clinical care considerations and service delivery models in transgender health. *Lancet.* 2016; 388:401–411.
- [27] Dekker M.J, Wierckx K, Van Caenegem E, *et al.* A European Network for the Investigation of Gender Incongruence: Endocrine Part. *J Sex Med.* 2016; 13:994–999
- [28] Bouman, W.P. The Good Practice Guidelines for the Assessment and Treatment of Adults with Gender Dysphoria in the United Kingdom. *Sex. Relatsh. Ther.* 2014. 29(2):149–151.
- [29] Asscheman H, T’Sjoen G, Lemaire A, *et al.* Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia.* 2014; 46:791–795.
- [30] Gava G, Cerpolini S, Martelli V, *et al.* Cyproterone acetate versus leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2016; 85:239–246.
- [31] Singh S, Shaul P.W, Gupta P.D. Conventional estrogen receptors are found in the plasma membrane of vaginal epithelial cells of the rat. *Steroids*, 2002. 67:757-764.
- [32] Gupta P.D, Johar K, Nagpal K, *et al.* Sex hormone receptors in the human eye. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50:274-284.

- [33] Wagner H, Fink BA, Zadnik K. Sex- and gender-based differences in healthy and diseased eyes. *Optometry* 2008; 79:636-652.
- [34] Chia E.M, Mitchell P, Rochtchina E, *et al.* Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2003. 31:229-232.
- [35] McCarty C, Bansal A, Livingston P, *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998. 105:1114-1119.
- [36] Haimovici R, Koh S, Gagnon D, *et al.* Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004. 111:244-249.
- [37] Alsbirk P. Primary angle-closure glaucoma. Oculometry, epidemiology, and genetics in a high-risk population. *Acta Ophthalmol.* 1976. 127:5-31.
- [38] Leske M, Wu S, Nemesure B, *et al.* Nine-year incidence of lens opacities in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2004. 111:483-490.
- [39] Livingston P, Guest C, Stanislavsky Y, *et al.* A population-based estimate of cataract prevalence: the Melbourne Visual Impairment Project experience; *Dev Ophthalmol.* 1994. 26:1-6.
- [40] Yoltan D, Yoltan R, López R, *et al.* The effects of gender and birth control pill use on spontaneous blink rates. *J Am Optom Assoc.* 1994. 65:763-770.
- [41] Evans J, Schwartz S, McHugh J, *et al.* Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study. *Eye* 1998. 12(2):256-259.
- [42] Farrar S, Shields M, Miller K, *et al.*; Risk factors for the development and severity of glaucoma in the pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1989. 108:223-229.
- [43] Farrar S, Shields M; Current concepts in pigmentary glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1993. 37:233-252.
- [44] Vingerling J, Dielemans I, Witteman J, *et al.* Macular degeneration and early menopause: a case-control study. *BMJ* 1995. 310:1570-1571.
- [45] Johnston R, Brucker A, Steinmann W, *et al.* Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1985. 103:1831-1832.
- [46] E.Z. Rath, R.N. Frank, D.H. Shin, *et al.*; Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study; *Ophthalmology*, 99 (1992), pp. 509-514
- [47] Gillies W, Brooks A. The presentation of acute glaucoma in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Aust NZ J Ophthalmol.* 1988. 16:101-106.
- [48] Suzuki T, Kinoshita Y, Tachibana M, *et al.* Expression of sex steroid hormone receptors in human cornea. *Curr Eye Res.* 2001. 22:28-33.
- [49] Ogueta S, Schwartz S, Yamashita C, *et al.* Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999. 40:1906-1911
- [50] Rocha E, Wickham L, da Silveira L, *et al.* Identification of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol.* 2000. 84:76-84.

- [51] Cenedella R, Sexton P, Zhu X. Lens epithelia contain a high-affinity, membrane steroid hormone-binding protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999. 40:1452-1459.
- [52] Marin-Castaño M, Elliot S, Potier M, *et al*. Regulation of estrogen receptors and MMP-2 expression by estrogens in human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003. 44:50-59.
- [53] Bigsby R, Cardenas H, Caperell-Grant A, *et al*. Protective effects of estrogen in a rat model of age-related cataracts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. 96:9328-9332.
- [54] Fuchsjäger-Mayrl G, Nepp J, Schneeberger C, *et al*. Identification of estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the conjunctiva of premenopausal women. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002. 43(9):41-44.
- [55] Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf*. 2004. 2:92-123.
- [56] Kiely P, Carney L, Smith G. Menstrual Cycle Variations of Corneal Topography and Thickness. *Optom. Vis. Sci*. 1983. 60(10):822–829.
- [57] The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1996. 114:545-554.
- [58] Mitchell P, Smith W, Attebo K, *et al*. Prevalence of open angle glaucoma in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996. 103:1661-1669.
- [59] Wierckx K, de Zaeytijd J, Elaut E, *et al*. Bilateral Non-arteritic Ischemic Optic Neuropathy in a Transsexual Woman Using Excessive Estrogen Dosage. *Arch. Sex. Behav*. 2013. 43(2):407–409.
- [60] Oster J, Shastri P, Geyer C. Cerebral venous sinus thrombosis after gender reassignment surgery. *Gend. Med*. 2010. 7(3):270–275.
- [61] Nowak A, Majsterek I, Przybyłowska-Sygut K, *et al*. Analysis of the Expression and Polymorphism of APOE, HSP, BDNF, and GRIN2B Genes Associated with the Neurodegeneration Process in the Pathogenesis of Primary Open Angle Glaucoma. *Biomed Res. Int*. 2015. 1–14.
- [62] Junyi L, Na L, Yan J. Mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor and promote retinal ganglion cell survival after traumatic optic neuropathy. *J Craniofac Surg*. 2015. 26(2):548-552
- [63] Weber A.J, Harman C.D. BDNF treatment and extended recovery from optic nerve trauma in the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013. 54(10):594-604.
- [64] Bikbova G, Oshitari T, Baba T, *et al*. Neurotrophic factors for retinal ganglion cell neuropathy: With a special reference to diabetic neuropathy in the retina. *Curr Diabetes*. 2014. 10(3):166-176.
- [65] Whitacre C. Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology*. 2001. 2(9):777-780.
- [66] Cutolo M, Capellino S, Sulli A, *et al*. Estrogens and Autoimmune Diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2006. 1089(1):538-547.
- [67] Kacar S, Akdoğan M, Koşar Y, *et al*. Estrogen and Cyproterone Acetate Combination-Induced Autoimmune Hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2002. 35(1):98-100.

- [68] Gooren L, Kreukels B, Lapauw B, *et al.* (Patho)physiology of cross-sex hormone administration to transsexual people: the potential impact of male-female genetic differences. *Andrologia*. 2014. 47(1):5-19.
- [69] Chen J, Wall M. Epidemiology and Risk Factors for Idiopathic Intracranial Hypertension. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2014. 54(1):1–11.
- [70] Klein A, Stern N, Osher E, *et al.* Hyperandrogenism is Associated with Earlier Age of Onset of Idiopathic Intracranial Hypertension in Women. *Curr. Eye Res.* 2013. 38(9):972–976.
- [71] Reisner S, Gamarel K, Dunham E, *et al.* Female-to-Male Transmasculine Adult Health. *J Am Psychiatr Nurses Assoc.* 2013. 19(5):293–303.
- [72] Rehder D. Idiopathic Intracranial Hypertension: Review of Clinical Syndrome, Imaging Findings, and Treatment. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2020. 49(3):205–214.
- [73] Stutterheim S, van Dijk M, Wang H, *et al.* The worldwide burden of HIV in transgender individuals: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021. 16(12):2-4.
- [74] Wons J, Kempen J, Garweg J. HIV-induced Retinitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020. 28(8):1259–1268.
- [75] Endocrine Society. Washington, DC. Disponível em: <https://www.endocrine.org/news-and-advocacy/news-room/2021/transgender-women-may-be-more-likely-to-have-type-2-diabetes-than-cisgender-women>. Consultado pela última vez a 2022/05/30.

