

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Saúde óssea na população transgénero sob terapia hormonal

Catarina Fernandes Alves

M

2023



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Saúde Óssea na população transgénero sob terapia hormonal

Artigo de Revisão Bibliográfica

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

Estudante

Catarina Fernandes Alves

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: catarinaalves10@gmail.com

Orientador

Lia Raquel Oliveira e Ferreira

Assistente Hospitalar, Endocrinologista do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António; Assistente Convidada do ICBAS

Endereço eletrónico: liaferreira.endocrinologia@chporto.min-saude.pt

Coorientador

Maria Helena Cardoso Pereira da Silva

Assistente Graduada Sénior, Endocrinologista do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António; Professora Catedrática do ICBAS

Endereço eletrónico: diretora.endocrinologia@chporto.min-saude.pt

Saúde Óssea na população transgénero sob terapia hormonal

Artigo de Revisão Bibliográfica

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

Assinatura do estudante:

Catarina Alves

Assinatura da Orientadora:

Lia Ferreira

Assinatura da Coorientadora:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. G.', on a light gray background.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar o meu profundo agradecimento à minha orientadora, Dra. Lia Ferreira, pela disponibilidade, partilha de conhecimento e prontidão demonstrada ao longo da elaboração do trabalho.

Agradeço à minha família e amigos pelo apoio sempre e terem sido fundamentais para o meu crescimento pessoal e académico.

RESUMO

Introdução: As pessoas transgênero constituem um amplo espectro de indivíduos cuja identidade de gênero não corresponde ao sexo atribuído à nascença. A terapia hormonal e as cirurgias de afirmação de gênero permitem que o indivíduo adquira características corporais consistentes com a sua identidade de gênero. As hormonas sexuais representam reguladores major na fisiologia da modulação óssea e postula-se que intervenções como a terapêutica hormonal de afirmação de gênero (THAG) ou a gonadectomia resultem em alterações das hormonas sexuais e, conseqüentemente, induzam alterações no metabolismo ósseo. A densitometria óssea de dupla energia (DXA) é uma ferramenta útil para o rastreio da osteoporose na população transgênero, devendo ser utilizado o correto grupo de referência para a comparação de scores da densidade óssea nesta população.

Objetivos: Pretendemos realizar de uma revisão da literatura disponível sobre a saúde óssea na população transgênero sob terapia hormonal de afirmação de gênero e o papel da densitometria óssea como ferramenta para rastreio de osteoporose nesta população

Metodologia: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com recurso à base de dados Pubmed-Medline utilizando a seguinte combinação dos termos MeSH “*transgender, transgender hormonal therapy, gender dysphoria, cross-sex hormonal therapy, transgender surgery, bone health, bone mineral density*”. De um universo de 99 artigos, foram selecionados 37 artigos científicos publicados entre 2005 e 2022 para análise. Os critérios de Classificação Internacional de Doenças-10, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* e as recomendações da *World Professional Association for Transgender Health* também foram estudados.

Discussão: Antes de iniciar THAG as mulheres trans apresentam uma menor densidade mineral óssea (DMO) e uma maior incidência de osteopenia em comparação com a população cis homem. Os análogos da hormona libertadora de gonadotropina (aGnRH) nos jovens trans parecem causar uma diminuição da DMO que pode reverter com o início de THAG. Em estudos longitudinais de curto prazo a THAG não se associou a um efeito negativo sobre a DMO em mulheres e homens trans adultos. Após a gonadectomia, a administração adequada de THAG previne a diminuição de DMO. Para avaliar o risco de osteoporose, é necessário definir o grupo de referência mais adequado tendo em consideração os aspetos médicos e a identidade de gênero.

Conclusões: Apesar de a terapia hormonal de afirmação de gênero demonstrar não ter efeitos negativos no osso a curto prazo, são necessários mais estudos que avaliem os resultados da DMO a longo prazo.

Palavras-chave (MeSH do Index Medicus): “Transgender”, “Gender-affirming hormone therapy”, “Bone health”, “Bone mineral density”

ABSTRACT

Introduction: Transgender individuals encompass a broad spectrum of people whose gender identity does not align with the sex assigned at birth. Hormone therapy and gender-affirming surgeries allow individuals to acquire physical characteristics consistent with their gender identity. Sex hormones play a major role in bone physiology, and it is postulated that interventions such as gender-affirming hormone therapy (GAHT) or gonadectomy result in changes in sex hormones and consequently induce alterations in bone metabolism. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is a useful tool for screening osteoporosis in the transgender population, using the appropriate reference group for comparing bone density scores in this population.

Objectives: We aim to conduct a review of the available literature on bone health in the transgender population undergoing gender-affirming hormone therapy and the role of DXA as a screening tool for osteoporosis in this population.

Methodology: A narrative bibliographic review was done using the PubMed/MEDLINE database using vocabulary related to transgender concepts, transgender hormonal therapy, gender dysphoria, cross-sex hormonal therapy, transgender surgery, bone health, and bone mineral density. From a universe of 99 articles and after applying the inclusion criteria, 37 documents from 2005 to 2022 were selected and analysed. The International Classification of Diseases-10 criteria, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V, and recommendations from the World Professional Association for Transgender Health were also studied.

Discussion: Before initiating gender-affirming hormone therapy, transgender women present lower bone mineral density (BMD) and a higher incidence of osteopenia compared to cisgender men. Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) in young transgender individuals seem to cause a decrease in BMD that may be reversed with the addition of gender-affirming hormone therapy. In short-term longitudinal studies, gender-affirming hormone therapy does not appear to have a negative effect on BMD in adult transgender women and men. Adequate administration of gender-affirming hormone therapy after gonadectomy prevents the decrease in BMD. To evaluate the risk of osteoporosis, it is necessary to define the most appropriate reference group, taking into consideration medical aspects and gender identity.

Conclusions: Although gender-affirming hormone therapy has shown no negative short-term effects on bone, further studies are needed to assess long-term BMD outcomes

Keywords (MeSH from Index Medicus): "Transgender," "Gender-affirming hormone therapy,"
"Bone health," "Bone mineral density."

LISTA DE ABREVIATURAS

aGnRH – Análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas

BMU – unidade básica multicelular

Cis- Cisgénero

DG- Disforia de género

DSM-V- Manual de Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, 5ª edição

CID-11- Classificação Internacional de Doenças, 11ª edição

OMS- Organização Mundial de Saúde

DMO- Densitometria óssea

DXA- absorciometria de raios X de dupla energia

IL – interleucina

MMP- metaloproteinases de matriz

mRNA- ARN mensageiro

OPG- osteoprotegerina

RANK- recetor ativador do fator nuclear kappa B

RANKL- ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

THAG- Terapêutica hormonal de afirmação de género

TNF – fator de necrose tumoral

Trans- Transgénero

ÍNDICE

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de abreviaturas	vi
Lista de tabelas	1
Introdução	2
Desenvolvimento	3
Estimativas populacionais	3
Avaliação inicial e seguimento da pessoa transgênero	5
Terapia hormonal de afirmação de gênero (THAG) em crianças e adolescentes	5
Terapia hormonal de afirmação de gênero em adultos	6
Metabolismo ósseo e influência das hormonas	8
Avaliação da saúde óssea	11
Saúde óssea em adolescentes trans	12
Saúde óssea em mulheres trans	13
Saúde óssea em homens trans	14
Outros Fatores que influenciam a saúde óssea	15
Conclusão	16
Bibliografia	17
Tabelas	20

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Protocolo de terapia hormonal feminizante (Endocrine Society 2015 Guidelines)

Tabela II: Protocolo de terapia hormonal masculinizante (Endocrine Society 2015 Guidelines)

1. Introdução

O objetivo desta dissertação é fazer uma revisão narrativa da literatura referente ao tema saúde óssea da população trans. Para tal, realizamos uma pesquisa sobre a saúde óssea na população transgênero sob terapia hormonal de afirmação de gênero e o papel da densitometria óssea como ferramenta para rastreio de osteoporose nesta população na base de dados Pubmed-Medline. Utilizaram-se na pesquisa bibliográfica as palavras-chave Mesh: “*transgender, transgender hormonal therapy, gender dysphoria, cross-sex hormonal therapy, transgender surgery, bone health, bone mineral density*”. Os resultados obtidos foram filtrados entre os anos 2005 e 2022 e apenas apresentados em língua inglesa, tendo sido selecionados 37 artigos científicos dos 99 artigos obtidos na pesquisa. Os critérios de Classificação Internacional de Doenças-10, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* e as recomendações da *World Professional Association for Transgender Health* também foram estudados. Desta forma pretendemos aumentar a consciencialização dos profissionais de saúde para esta problemática.

O termo "sexo" é utilizado para diferenciar entre as características biológicas e físicas apresentadas por homens e mulheres, enquanto o termo "gênero" alude ao contexto social, comportamental e psicológico em que as pessoas vivem e que contribui para uma identidade sexual subjetiva.

Entende-se por identidade de gênero o reconhecimento pessoal enquanto mulher ou homem, independentemente da anatomia.^{1,2} A expressão de gênero refere-se ao modo como cada um exprime a sua identidade de gênero através do comportamento, o vestuário, a expressão verbal e corporal.³

O conceito transgênero caracteriza um gênero experienciado que não corresponde ao que foi atribuído à nascença. Estão também incluídos aqueles que não se identificam com nenhum dos gêneros, que têm ambas identidades ou oscilam na identificação entre um ou outro gênero.

Uma mulher trans identifica-se com o gênero feminino, tendo-lhe sido atribuído à nascença o sexo masculino. Um homem trans identifica-se com o gênero masculino, mas à nascença foi-lhe atribuído o sexo feminino.⁴

Quando a identidade de uma pessoa corresponde ao sexo atribuído no nascimento é considerado cisgênero. Por outro lado, o termo não-binário descreve uma identidade, papel ou expressão de gênero que não se identifica nem como masculino ou feminino.³

A disforia de género (DG), de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, é o sofrimento psicológico que pode acompanhar a incongruência entre o género experienciado e o género atribuído à nascença.⁵

As pessoas trans podem experienciar disforia de género em determinados momentos da sua vida, surgindo frequentemente estigmatização cultural, dificuldades de relacionamento com a família e colegas, conflitos interpessoais, rejeição da sociedade, depressão, ansiedade, abuso de substâncias, baixa autoestima e um risco aumentado de suicídio.⁶

O termo “transexual” foi usado pela primeira vez por Magnus Hirschfeld em 1923, e juntamente com Harry Benjamin foram os pioneiros nas respostas médicas nesta área. Em setembro de 1979 foi fundada a Associação Internacional de Disforia de Género Harry Benjamin (HIBGDA), atualmente conhecida como a Associação Profissional Mundial de Saúde Transgénero (WPATH). No mesmo ano, foram publicados os primeiros “Standards of Care” (SOC) com as diretrizes de avaliação e tratamento de pessoas transgénero. Atualmente tem oito edições, sendo a mais recente publicada em setembro de 2022.⁷

A 1 de dezembro de 1952 foi publicado o primeiro caso nos Estados Unidos da cirurgia de mudança de sexo bem-sucedida numa mulher transgénero, Christine Jorgensen. Após retornar da Segunda Guerra Mundial iniciou a hormonoterapia feminilizante, sendo que mais tarde fez a cirurgia de redesignação sexual na Dinamarca e uma vaginoplastia nos Estados Unidos.⁸

Em 2011 foi criada a primeira lei que permitia o procedimento de alteração do sexo e do nome próprio no registo civil com a apresentação de um relatório médico que comprovasse o “diagnóstico de perturbação de identidade de género”. Atualmente em Portugal, subsiste a Lei n.º 38/2018 que determina que os maiores de 18 anos têm direito a autodeterminação legal na mudança de género no enquanto os menores entre os 16 e os 18 anos estão condicionados por um atestado de consciência e pela autorização parental.⁹

2. Estimativas populacionais

A proporção de pessoas transgénero e com diversidade de género reportada na literatura varia significativamente de acordo com a metodologia utilizada.¹⁰ Estudos com base em registos médicos e códigos de diagnóstico descrevem que a proporção de pessoas trans corresponde a 0.02-0.08%¹¹ enquanto estudos realizados com questionários com auto-descrição da identidade de género este número aumenta para 0.5 a 4.5% em adultos e 2.5 a 8.4% em crianças e adolescentes.¹²

A introdução de serviços de identidade de género pediátrica, os avanços científicos, a maior acessibilidade aos cuidados de saúde e o enquadramento legal em diferentes países potenciaram o aumento do número anual de consultas especializadas em transgénero nos últimos dez anos em vários países europeus.¹¹

3. Avaliação inicial e seguimento da pessoa transgénero

O estigma, o preconceito e discriminação frequentemente experienciados pela população trans contribuem negativamente para a saúde e bem-estar da pessoa transgénero, e por consequência para o excesso de doença mental (depressão e ansiedade) extensamente documentado na literatura. O acesso à terapêutica hormonal e cirurgias de afirmação de género estão associados à melhoria dos índices de stress e qualidade de vida em pessoas transgénero.¹²

Este processo pode compreender uma transição social, THAG e cirurgia de afirmação de género, sendo que nem todas são necessárias e cada caso deve ser individualizado com o objetivo de facilitar o processo de transição e melhorar a qualidade de vida e saúde mental.¹³

Os Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People fornecem uma orientação clínica para possibilitar alcançar um conforto pessoal, saúde e bem-estar psicológico tendo em conta cuidados primários, ginecológicos e urológicos, opções reprodutivas, terapia de voz, serviços de saúde mental e tratamentos hormonais e cirúrgicos.¹²

A nível social o processo pode incluir mudança do nome, preferência por determinados pronomes e alterações do visual.

Um elevado número de pessoas trans que tem acesso aos serviços de saúde opta pelo recurso à terapia hormonal. A THAG tem demonstrado ser eficaz e segura na população trans e deve ser prescrita mediante os objetivos da pessoa, a relação de risco/benefício e a presença de outras patologias médicas.¹⁴

A cirurgia de redesignação sexual pode proporcionar resultados positivos a nível estético, funcional e uma maior autoestima. Dependendo da identidade de género e preferência pessoal, inclui mastectomia bilateral masculinizante, mamoplastia de aumento, histerectomia, ooforectomia bilateral, vaginoplastia, faloplastia, metoidioplastia, cirurgia de harmonização facial e tireoplastia.¹⁵

3.1. Terapia hormonal de afirmação de género (THAG) em crianças e adolescentes

Os adolescentes que cumpram os critérios de elegibilidade para a terapia de supressão da puberdade devem iniciá-lo quando atingem o estadio 2 de Tanner. Os análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (aGnRH) são atualmente os fármacos de eleição, com uma farmacodinâmica agonista de ação prolongada nos recetores das gonadotrofinas, condicionando a sua dessensibilização e consequente supressão da secreção da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH). Desta forma, verifica-se uma redução dos níveis de estrogénios ou testosterona e um atraso no desenvolvimento de características sexuais secundárias não concordantes com a identidade de género. Esta supressão é totalmente reversível, permitindo uma melhor exploração do género antes de tomar a decisão de prosseguir com THAG e/ou cirurgia, com efeitos potencialmente irreversíveis. Esta terapêutica pode ser aplicada em estádios de Tanner mais tardios, contudo pode não se verificar regressão das características sexuais físicas já adquiridas. Aos 16 anos de idade pode ser iniciada THAG.^{13,16}

A indução da puberdade nos trans femininos é frequentemente realizada com 17- β estradiol oral, iniciando com 5 μ g/kg/dia e posteriormente com doses crescentes a cada 6 meses (limite 20 μ g/kg/dia). Outra alternativa é o 17- β estradiol transdérmico, que inicia com 6,25-12,5 μ g por dia e vai aumentando gradualmente semestralmente (limite 37,5 μ g/dia).¹⁷

Por outro lado, a indução da puberdade nos trans masculinos inicia-se com ésteres de testosterona intramusculares ou subcutâneos com administrações a cada duas semanas, e aumento de doses graduais a cada 6 meses, até atingir uma dose limite de 100-250 mg a cada 2-3 semanas.¹⁷

Apesar de não induzirem uma supressão total da puberdade, os progestativos são uma alternativa válida que permitem modular o desenvolvimento das características secundárias como a supressão da menstruação, de ereções e do crescimento de pelos. São particularmente importantes em países onde aGnRH não está disponível ou é restrito pelo custo, quando não pretendem começar terapia com testosterona, ou para o tratamento adjuvante de hemorragia uterina que pode surgir com a toma de testosterona exógena.

Para excluir quaisquer perturbações menstruais subjacentes, é importante avaliar a história ginecológica antes de implementar a terapia que induza amenorreia. As opções disponíveis são os fármacos combinados de estrogénio-progestagénio, progestativos orais ou subdérmicos e os dispositivos intrauterinos, tendo em ponderação a disponibilidade, as contraindicações e efeitos colaterais.

Está recomendado monitorizar o desenvolvimento pubertário a cada 3 a 6 meses e os parâmetros laboratoriais a cada 6 a 12 meses.¹⁸

3.2. Terapia hormonal de afirmação de género nos adultos

3.2.1. Mulheres Transgénero

Na mulher trans a terapia hormonal envolve a combinação de estrogénios com bloqueadores de androgénios ou aGnRH de forma a aumentar a eficácia terapêutica. (Tabela I)

A administração de estrogénios suprime a produção de gonadotrofinas e consequentemente a produção de androgénios. O etinilestradiol oral é um estrogénio potente e de baixo custo, mas, devido ao seu risco de trombose venosa não é recomendado no tratamento. Sendo menos trombogénicos, o valerato de 17-estradiol oral ou o 17-estradiol transdérmico são as opções disponíveis e recomendadas.^{19,20}

Os bloqueadores de androgénios mais utilizados são a espironolactona e o acetato de ciproterona. O acetato de ciproterona é o mais prescrito nos países europeus e tem como mecanismo de ação o antagonismo do recetor androgénico e a inibição da produção de testosterona nas gónadas. Foram reportados em vários estudos que este medicamento em elevadas doses está associado ao desenvolvimento de meningiomas, hiperprolactinemia e hepatotoxicidade. A espironolactona, apesar de não ter capacidade de reduzir as concentrações de testosterona dentro dos intervalos de referência femininos, promove a feminização através da atividade antiandrogénica e estrogénica. Os aGnRH são eficazes na redução dos níveis de testosterona, mas têm um custo elevado e têm um maior risco de osteoporose se as doses de estrogénio administradas simultaneamente forem insuficientes.¹⁸

Os pacientes devem ser avaliados a cada três meses no primeiro ano e depois anualmente ou semestralmente para averiguar mudanças físicas, os níveis plasmáticos de testosterona que devem ser inferiores a 50 ng/dL e o estradiol plasmático que deve estar entre 100-200 pg/mL. No caso de ser administrado espironolactona, deve haver uma monitorização mais apertada dos níveis dos eletrólitos, em particular o potássio, e a função renal.¹⁸

3.2.2. Homens Transgénero

Em homens trans, a testosterona é a terapia vital mesmo após a cirurgia, e pode ser administrado por diferentes vias. (Tabela II)

A testosterona injetável de curta ação (éster de testosterona) tem sido utilizada há vários anos na prática médica. É administrada a cada duas ou três semanas, contudo, devido ao seu perfil farmacológico, pode atingir concentrações acima do intervalo alvo nos dias após a toma, o que se pode traduzir em flutuações do humor, desejo sexual e do nível de energia.

A via intramuscular de ação prolongada (undecanoato de testosterona) é administrada quatro a cinco vezes por ano, mantendo os níveis de testosterona mais estáveis e raramente atinge níveis acima do intervalo alvo. A injeção deve ser feita de forma lenta no músculo glúteo devido ao seu volume. Este esquema posológico é o mais conveniente e origina uma melhor adesão e efeito terapêutico.

A administração em gel pode ser útil devido ao seu perfil farmacocinético, fácil aplicação e com bons resultados clínicos a longo prazo. No entanto, para manter níveis estáveis de testosterona, requer várias administrações diárias, secagem do local de aplicação, como também o potencial risco de transferência de testosterona para outros indivíduos através de contato direto com a pele.

Existem outras opções disponíveis, contudo o perfil de segurança e efeitos adversos limita a sua utilização.^{18,21}

Os homens trans devem ser avaliados a cada três meses no primeiro ano e posteriormente anualmente ou semestralmente para monitorar mudanças físicas e medir os níveis do hematócrito ou hemoglobina uma vez que a testosterona aumenta a contagem de glóbulos vermelhos e causa ocasionalmente eritrocitose. A testosterona total plasmática deve ser medida a cada 3 meses até que se encontrem dentro do intervalo fisiológico dos homens cis. A concentração de testosterona plasmática deve ser avaliada a meio do ciclo entre tomas com um alvo de 300-800 ng/dL. Com o undecanoato de testosterona, deve ser medida imediatamente antes da injeção. Na administração transdérmica, o nível de testosterona deve ser avaliado após uma semana da aplicação diária.¹⁸

3.3. Cirurgia

As diretrizes da *Endocrine Society* aconselham um período mínimo de 6 meses de THAG antes da cirurgia genital. É considerada uma boa prática clínica uma vez que a cirurgia é um procedimento irreversível que leva à perda de fertilidade.¹⁸

Para muitos adultos trans, a cirurgia de redesignação sexual pode ser o passo necessário para alcançar o seu objetivo final. No entanto, se a transição social não foi satisfatória, se a pessoa não está satisfeita ou é ambivalente sobre os efeitos do tratamento com as hormonas sexuais ou sobre a cirurgia, o indivíduo não deve ser encaminhado para a cirurgia.

As cirurgias genitais em mulheres trans que afetam a fertilidade incluem gonadectomia, e a vaginoplastia com a construção de uma neovagina através de técnicas de inversão da pele do pénis ou através do intestino ou com utilização de células epiteliais orais autólogas. Esta cirurgia reconstrutiva permite modular o clitóris de forma a preservar o feixe neurovascular do pénis e consequentemente a função sexual. Por vezes podem surgir complicações associadas como prolapso neovaginal, fístula retovaginal e estenose vaginal.

Outras estratégias que estão disponíveis são a terapia da voz para alteração do timbre, a cirurgia de mama, a remoção de pelos faciais e corporais de aparência masculina com eletrólise ou tratamentos a laser, e a cirurgia de feminização facial.

Em homens trans, as cirurgias que afetam a fertilidade são ooforectomia, vaginectomia e histerectomia. A metoidioplastia é uma cirurgia com formação de um pequeno falo com os tecidos do clitóris e dos pequenos lábios vulvares, sendo que o falo fica com função erétil natural e com grande sensibilidade. Por outro lado, a faloplastia permite a criação de um neófalo e de uma neouretra através de retalhos livres da mucosa vaginal ou retalhos pediculados de pele do antebraço ou da coxa anterolateral. A mastectomia é a cirurgia masculinizante mais importante para o homem trans uma vez que a terapia androgénica regride apenas parcialmente o tamanho da mama.¹⁷

As cirurgias de afirmação de género nem sempre são desejadas, mas pode ser marcante para a reduzir a disforia em algumas pessoas trans. A remoção das gónadas e consequente hipogonadismo iatrogénico poderá afetar a homeostasia óssea caso a terapia hormonal não for adequadamente cumprida.¹³

4. Metabolismo ósseo e influência das hormonas

O osso é uma estrutura composta por células mineralizadas, tecido conjuntivo, canais vasculares e cristais de hidroxiapatite, cujas proporções variam de acordo com os tipos e localizações ósseas.

O osso cortical é denso, compacto e representa 80% do esqueleto humano adulto. A taxa de renovação lenta e a função é fornecer resistência mecânica e proteção. Por outro lado, o osso trabecular representa 20% do esqueleto, tem menor densidade e encontra-se no interior das vértebras, costelas, bacia, crânio e extremidades de ossos longos. É circundado pela medula óssea e contribui para o suporte mecânico, elasticidade e fornece os suprimentos iniciais de minerais em caso de um déficit agudo.

A proporção de superfície/volume é maior no osso trabecular do que no osso cortical, mas, devido à extensa perda de osso trabecular e ao aumento da porosidade cortical que ocorre com a idade, estes parâmetros poderão ser diferentes.^{22,23}

No tecido ósseo distinguem-se os osteoblastos e os osteoclastos, responsáveis pela formação/mineralização e reabsorção óssea respectivamente. Os osteoblastos têm origem na linhagem de células mesenquimatosas pluripotentes que podem originar as subpopulações pré-osteoblastos, osteoblastos maduros, células de revestimento ósseo e os osteócitos, enquanto os osteoclastos derivam de precursores hematopoiéticos. São células que apresentam uma semivida curta com uma duração na circulação plasmática dos osteoclastos entre 1 e 25 dias dos osteoblastos entre 1 a 200 dias.²⁴ Os osteócitos são essenciais para a manutenção da matriz óssea e possuem propriedades mecanosensoriais que permitem direcionar os osteoclastos e osteoblastos para a zona de remodelação. Além disso, controlam e modificam a mineralização da matriz depositada pelos osteoblastos, ao controlar a produção do fator de crescimento fibroblástico (FGF23). São as células em maior número no osso e com uma semivida superior (até 50 anos). Os osteócitos localizam-se nas lacunas na matriz óssea e possuem prolongamentos citoplasmáticos dentro de pequenos canais (canículos) que estabelece uma rede de comunicação entre outros osteócitos e a superfície óssea.^{23 23}

O osso é um tecido dinâmico que responde e se adapta aos sinais sistêmicos, incluindo hormonas, tensões mecânicas, fatores de crescimento e outros tipos celulares existentes no microambiente ósseo. A remodelação óssea é indispensável para a estrutura do osso uma vez que previne a acumulação de danos microscópicos e mantém a homeostasia mineral, minimizando fracturas ósseas. É o processo pelo qual os efeitos catabólicos dos osteoclastos estão em equilíbrio com os efeitos anabólicos dos osteoblastos e dão origem às unidades multicelulares básicas (BMU).^{23,24}

Numa primeira fase deste processo os osteócitos detetam as alterações no osso provocadas por forças mecânicas ou microfraturas e transmite um sinal que recruta precursores dos osteoclastos. Os osteoclastos desmineralizam e digerem a matriz orgânica através de iões H⁺ e

por enzimas proteolítica lisossômica cathepsina K e metaloproteinases de matriz (MMPs), criando as lacunas de Howship. Numa fase seguinte são recrutadas células estaminais mesenquimais (MSC) e osteoprotegerina (OPG) que se diferenciam em osteoblastos e sintetizam uma nova matriz orgânica com uma posterior mineralização. Este mecanismo é regulado pela interação do RANKL (presente na superfície dos osteoblastos) com o RANK (presente na superfície dos pré-osteoclastos) responsável pela maturação dos osteoclastos. A OPG é uma proteína produzida pelos osteoblastos que tem uma elevada afinidade para o RANKL e impede a ligação do RANKL ao seu receptor RANK com consequente inibição da diferenciação osteoclástica.²³⁻²⁵

As hormonas sistémicas mais relevantes neste processo são a paratormona, a vitamina D3, a calcitonina, a hormona de crescimento, as hormonas sexuais e os glicocorticóides.²⁶

As hormonas sexuais têm um papel crítico na aquisição óssea na puberdade e regulam a homeostase óssea nos adultos.

Nas mulheres cis durante a puberdade o estrogénio estimula a aposição periosteal e o crescimento ósseo através do eixo GH-IGF1, e na idade adulta mantém a densidade mineral e massa óssea trabecular dentro dos limites normais com a inibição de osteoclastos e ativação de osteoblastos.¹³ Na menopausa, com a diminuição dos níveis de estrogénio, surge um aumento da atividade osteoclástica e uma perda óssea acelerada.

A nível molecular, o estrogénio favorece a apoptose dos osteoclastos através da diminuição da produção de citocinas como IL-1, IL-6, TNF-alfa e factor estimulante de colónias de macrófagos. Além disso, estimulam a expressão de TGF-beta e osteoprotegerina (inibidores da atividade dos osteoclastos) como também a expressão de RANK-L (activador da atividade dos osteoclastos). Também suprimem a formação de osteoclastos ao aumentar a expressão do ligante Fas (FasL), um gene que pertence à família TNF.

Nos homens cis, a testosterona tem um efeito anabólico direto no osso e indireto pela aromatização periférica que origina estrogénio e pelo efeito na massa muscular que aumenta a carga mecânica no osso e estimula a formação óssea.¹³ A testosterona estimula o processo de aposição periosteal e resulta num osso cortical maior e ossos mais largos do que nas mulheres. A deficiência de aromatase está associada a uma menor massa óssea, indicando que o estrogénio é então um importante regulador da aquisição óssea em homens.²⁷

A nível molecular, a testosterona aumenta o tempo de vida dos osteoblastos ao inibir a produção de IL6, estimular a proliferação de progenitores de osteoblastos e a diferenciação de osteoblastos maduros através da ampliação de mRNA do TGF- beta e capacidade de resposta ao

fator de crescimento de fibroblastos e de insulina. Os andrógenos também podem diminuir a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea ao aumentar a produção de OPG pelos osteoblastos.

4.1. Avaliação da saúde óssea

Atualmente não há estudos que sugerem que o início do tratamento hormonal deva ser uma indicação para realizar o rastreio avançado de osteoporose. No entanto, a *International Society for Clinical Densitometry* e a *Endocrine Society* sugerem que se deve considerar uma avaliação da DMO antes do início da terapêutica. Existem ainda outras recomendações que têm em consideração alguns determinantes como o sexo atribuído ao nascimento, a idade e fatores de risco para osteoporose nomeadamente fraturas prévias, medicações concomitantes, condições associadas à perda óssea e baixo peso corporal.

As recomendações da *International Society for Clinical Densitometry* afirma que a DMO está indicada em pessoas transgénero submetidas a gonadectomia, terapêutica para supressão da puberdade com aGnRH, com hipogonadismo sem suplementação adequada ou com outros fatores de risco para diminuição da densidade mineral óssea (como a exposição a glucocorticoides, anorexia, imobilização prolongada, entre outros). No entanto, o nível de evidência para essas recomendações é baixo.

O exame sugerido para avaliação da DMO, osteoporose e risco de fratura é a absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) da coluna lombar, fémur e colo do fémur.¹⁸ Esta técnica tem algumas limitações, nomeadamente o facto de não conseguir avaliar a estrutura óssea que é um parâmetro necessário para definir a resistência óssea.¹³

Uma questão importante que tem surgido com a avaliação do risco de osteopenia e osteoporose em pessoas transgénero é qual o score de risco a considerar para comparação, o sexo atribuído ao nascimento ou da identidade de género.

Em 2019, a *International Society for Clinical Densitometry* determinou que o T-score deve ser calculado para todos os adultos transgénero com 50 anos ou mais, usando os valores de referência da população feminina caucasiana saudável. Tanto as mulheres como os homens trans têm uma densidade mineral óssea média antes do início da terapia hormonal mais estritamente relacionada com intervalos de referência femininos cis do que os intervalos de referência masculina cis. O Z-score deve ser usado em pessoas trans com menos de 50 anos e deve ser comparado mediante os valores de referência da identidade de género do paciente.¹⁸

4.2. Saúde óssea nos adolescentes trans

A acumulação óssea na adolescência é um fator determinante para o pico de massa óssea. Ao bloquear a produção fisiológica de hormonas sexuais endógenas com aGnRH ou com progestivos, este pico de massa óssea pode estar afetado no início da idade adulta e aumentar o risco de osteoporose e fraturas numa fase mais tardia.¹³

Antes da administração de aGnRH, Lee et al. (2020) demonstraram que na puberdade precoce da população trans a DMO era menor do que os valores de referência do sexo atribuído à nascença, o que pode ser explicado pela menor ingestão de cálcio e diminuição da atividade física. Desta forma, é essencial tanto uma avaliação da DMO em jovem trans pré-púberes como também uma posterior monitorização durante a terapia de afirmação de género.²⁸

Um estudo de 2021 executado por Navabi et al. (2021) examinou os efeitos de aGnRH na saúde óssea e composição corporal em 172 jovens com DG atendidos um hospital infantil desde janeiro de 2006 até abril de 2017 e que tivessem pelo menos uma DXA. No início do estudo, afirmam que as mulheres trans tinham scores mais baixos do que homens trans e que a maioria (55,2%) apresentava um défice ou insuficiência de vitamina D. A concluir, relatam que a monoterapia com aGnRH afetou negativamente a densidade mineral óssea de jovens com DG mas sem evidência de fraturas.²⁹

No entanto, quando o adolescente trans inicia a terapia com THAG, é crucial a investigação da evolução da densidade óssea. Após vários anos da administração combinada de aGnRH e THAG, a DMO e o *score-Z* aumentaram significativamente em comparação com os valores obtidos durante a monoterapia aGnRH.^{28,30} Um estudo observacional e prospetivo concretizado por Schagen et al. (2020), examinou o impacto da supressão da puberdade e posterior adição de hormonas de afirmação de género no desenvolvimento ósseo em adolescentes trans nascidos entre 1998 e 2009. Após 2 anos de tratamento com aGnRH a densidade mineral óssea estabilizou ou diminuiu em relação à população geral. Com a subsequente terapêutica hormonal de afirmação de género durante 3 anos verificou-se uma maior acumulação óssea e um aumento significativo da densidade mineral óssea.³¹

As progestinas são uma alternativa para induzir amenorreia e evitar os efeitos negativos no osso do aGnRH. Tack et al. (2016) investigaram os efeitos do linestrenol nos rapazes trans e concluíram que não afetam o desenvolvimento fisiológico do osso e proporcionam aumentos semelhantes na DMO em comparação com meninas cis da mesma idade.³²

4.3. Saúde óssea em mulheres trans

Vários estudos observacionais compararam a DMO da população trans antes e depois da THAG como também com grupos de controlo cisgénero.¹⁸ Nas mulheres trans, em comparação com homens cis, têm-se observado uma baixa densidade óssea antes de iniciarem esta terapêutica.³³ Um estudo publicado em 2013, por Caenegem et al (2013) mostrou que as mulheres trans têm uma média de DMO mais baixa no colo do fémur e coluna vertebral do que no grupo controlo de homens cis da mesma idade³⁴. Mais recentemente foi publicado por Lee et al (2020) um estudo que revelou *scores* baixos de densidade óssea entre os jovens trans antes do início de bloqueadores da puberdade.³⁵ O motivo para este achado ainda não é claro, mas alguns autores especulam que a densidade óssea mais baixa poderá resultar da menor força muscular apresentada em mulheres trans.³³

Para além disso, vários estudos demonstraram em mulheres trans uma elevada prevalência de défice de vitamina D, alterações do comportamento alimentar, abuso de substâncias, nomeadamente tabaco e álcool e menor prática de atividade físicas, o que pode contribuir para a diminuição da qualidade óssea.¹³

Após a gonadectomia, se a administração de hormonas sexuais for interrompida ou se os níveis das hormonas sexuais estiverem abaixo do intervalo de referência para género, pode verificar-se uma perda óssea superior ao normal, à semelhança do verificado em casos de hipogonadismo. Motta et al (2020), analisaram retrospectivamente um grupo de 57 mulheres transgénero submetidas a cirurgia de afirmação de género há pelo menos 2 anos e verificaram que 30% apresentava DMO baixa, que se correlacionou com concentrações plasmáticas de 17- β estradiol mais baixas e menor adesão à THAG.³⁶ Num outro estudo também se verificou que as mulheres trans submetidas a gonadectomia tinham uma DMO total da anca menor após 15 anos com THAG em comparação com 10 anos sob THAG. Esta perda óssea nas mulheres trans ocorre principalmente quando não cumprem THAG após gonadectomia, enfatizando assim o papel protetor desses tratamentos.³⁷

Por outro lado, um tratamento hormonal adequado beneficia a densidade óssea ao proteger o esqueleto ósseo da falta das hormonas sexuais endógenas. Um estudo observacional prospetivo multicêntrico realizado em 2017 por Wiepjes et al (2017) analisou a DMO da coluna lombar, fémur e colo do fémur de 231 mulheres trans e 199 homens trans que completaram o primeiro ano de THAG, e observaram que as mulheres trans tinham um aumento da densidade na coluna lombar e no colo do fémur e os homens trans apenas no fémur.²⁷ Num outro ensaio realizado em 2013, durante 2 anos de THAG verificaram que a remodelação óssea diminuiu e a DMO

aumentou em mulheres trans, apesar de terem massa e força muscular diminuída.³⁸ Apesar de serem escassos os estudos de acompanhamento a longo prazo, Wiepjes et al (2018) realizou um estudo como objetivo de investigar a mudança na DMO durante os primeiros 10 anos sob THAG, determinar se é segura e se é necessário avaliar a DMO durante o tratamento. Inicialmente a DMO da coluna lombar aumentou nas 711 mulheres trans, mas diminuiu posteriormente, sendo que após 10 anos de tratamento hormonal a DMO permanece estável. O score Z da coluna lombar foi calculado através do DMO do sexo atribuído ao nascimento e obteve-se valores superiores quando comparado ao valor basal. Desta forma concluem que a THAG não tem efeitos negativos na DMO e que não é necessária uma avaliação regular da DMO durante o tratamento.³⁹

4.4. Saúde óssea em homens trans

Em oposição às mulheres trans, os homens trans não aparentam ter uma baixa densidade mineral óssea antes de iniciar THAG, sendo a densidade mineral óssea e o tamanho do osso semelhante a mulheres cis. Consequentemente, as taxas de osteoporose ou osteopenia antes do THAG são baixas e coincidentes com a população geral. Este facto pode correlacionar-se com a maior atividade física que os homens trans realizam, provando assim que desenvolvimento de massa e força muscular são fatores importantes para o crescimento ósseo saudável e alcance do pico de massa óssea.^{13,40}

Alguns estudos mostram que, após vários anos de tratamento hormonal com testosterona, a DMO da coluna lombar e do colo do fémur encontra-se dentro dos parâmetros da população de referência incluída nos estudos, podendo mesmo até apresentar uma ligeira melhoria da qualidade óssea.

Um estudo prospetivo de Van Caenegem et al (2015) incluiu 23 homens trans e 23 mulheres cis da mesma idade para avaliar o metabolismo ósseo durante o primeiro ano de THAG. O tratamento de curto prazo proporcionou aumento dos marcadores de formação e reabsorção óssea.⁴⁰

Embora a secreção de estrogénios pelos ovários diminua no contexto da terapia com testosterona, ainda ocorre a aromatização da testosterona, sendo que possui um efeito importante na saúde óssea em homens trans. O estudo realizado por Wiepjes et al (2017) sobre aumento da densidade mineral óssea após um ano de THAG verificou que, na pós-menopausa dos homens trans, a DMO da coluna lombar aumentou mais do que nas faixas etárias jovens. No

início do estudo, os níveis de estradiol eram mais baixos em comparação aos homens trans de outras faixas etárias. Durante a THAG, os níveis de testosterona aumentam em ambos, mas os níveis de estradiol (devido à aromatização da testosterona) aumentam apenas na homens trans que estavam na pós-menopausa. Desta forma, sugere que o aumento da DMO em homens trans é causado principalmente pela aromatização da testosterona em estradiol em vez de ser pelo efeito direto da testosterona.²⁷ Um estudo investigou o efeito do tratamento a longo prazo de undecanoato de testosterona no metabolismo ósseo, composição e perfil lipídico, e concluiu que a adição de letrozol (inibidor da aromatase) com a testosterona origina uma menor DMO em comparação ao tratamento isolado com testosterona, demonstrando assim o papel importante do estradiol na saúde óssea dos homens trans.⁴¹

Para além disso, no estudo após 10 anos sob THAG, 70 homens trans realizaram DXA e os valores de DMO da coluna lombar foram semelhantes, mas o z-score aumentou. Os homens trans com concentrações mais baixas de LH tiveram um aumento maior na DMO da coluna lombar em comparação com os que concentrações mais altas de LH, podendo ser um possível marcador de tratamento com testosterona adequado.³⁹

A ooforectomia afeta negativamente a DMO, efeito que pode ser atenuado com a administração de testosterona.

6. Outros Fatores que influenciam a saúde óssea

A população trans apresenta uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D observada na população trans, sendo importante abordar na consulta estratégias para a otimização da saúde óssea. As deficiências nutricionais, nomeadamente ingestão insuficiente de cálcio e a deficiência de vitamina D, podem resultar numa redução da mineralização óssea. Desta forma, a suplementação de vitamina D e cálcio (se consumo inadequado) deve ser sugerida uma vez que melhora a saúde óssea e diminui a incidência de fraturas. A prática de atividade física e a realização de exercícios que colocam tensão sobre o osso, como reforço muscular e as atividades de alto impacto como a corrida, devem ser encorajados uma vez que estimulam o depósito de cálcio nos ossos e a atividade dos osteoblastos, tornando-os mais resistentes e densos.^{13,18}

7. Conclusão

A terapia hormonal de afirmação de género é uma das opções que a população trans pode optar durante o processo de transição. As hormonas como a testosterona e o estrogénio têm um importante papel na saúde óssea. Com base nos dados disponíveis, a terapia hormonal de afirmação de género não demonstra ter efeitos prejudiciais sobre a DMO na mulher trans e no homem trans, permitindo uma manutenção ou aumento da DMO, contudo em crianças e adolescentes trans, a supressão da puberdade com aGnRH tem demonstrado um risco para a saúde óssea ao diminuir a DMO.

O melhor exame para avaliação da DMO, de osteoporose e do risco de fratura é a absorciometria de raios X de dupla energia da coluna lombar e colo do fémur. É importante que haja uma estreita colaboração entre os profissionais de saúde e a população trans para monitorizar a sua saúde óssea.

As alterações de estilo de vida como ingestão adequada e suficiente de cálcio, a prática exercícios com elevação de peso, as caminhadas ou corridas, uma dieta equilibrada, a evicção do tabagismo e do consumo excessivo de álcool devem ser promovidas, assim como a manutenção de níveis plasmáticos adequados de vitamina D, pois são elementos essenciais para manter uma boa saúde óssea.

No futuro, serão necessários mais estudos que avaliem os efeitos a longo prazo da THAG na DMO em adultos e jovens trans submetidos a bloqueio da puberdade e subsequente THAG. Além disso, é imprescindível a investigação de outras modalidades de imagem de análise do osso devido às limitações atualmente apresentadas pela DXA.

Referências

1. Reale C, Invernizzi F, Panteghini C, Garavaglia B. Genetics, sex, and gender. *J Neurosci Res*. Published online May 1, 2021. doi:10.1002/jnr.24945
2. Diamond LM, Pardo ST, Butterworth MR. Transgender Experience and Identity. In: *Handbook of Identity Theory and Research*. Springer New York; 2011:629-647. doi:10.1007/978-1-4419-7988-9_26
3. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of transgender medicine. *Endocr Rev*. 2018;40(1):97-117. doi:10.1210/er.2018-00011
4. Ciancia S, Dubois V, Cools M. Impact of gender-affirming treatment on bone health in transgender and gender diverse youth. *Endocr Connect*. 2022;11(11). doi:10.1530/ec-22-0280
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5*. 5th Edition.; 2013.
6. Garg G, Elshimy G, Marwaha R. *Gender Dysphoria*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed November 26, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532313/>
7. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-Van De Waal HA, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(9):3132-3154. doi:10.1210/jc.2009-0345
8. Shumer DE, Nokoff NJ, Spack NP. Advances in the Care of Transgender Children and Adolescents. *Adv Pediatr*. 2016;63(1):79-102. doi:10.1016/j.yapd.2016.04.018
9. Matos JCG, Rodrigues I. *Guia Sobre Saúde e Leis Trans Em Portugal: Recursos e Procedimentos*.; 2021. www.rea.pt
10. Blosnich JR, Brown GR, Shipherd JC, Kauth M, Piegari RI, Bossarte RM. Prevalence of gender identity disorder and suicide risk among transgender veterans utilizing veterans health administration care. *Am J Public Health*. 2013;103(10). doi:10.2105/AJPH.2013.301507
11. Olson J, Forbes C, Belzer M. *Management of the Transgender Adolescent*. Vol 165.; 2011. <http://archpedi.jamanetwork.com/>
12. Dhejne C, Van Vlerken R, Heylens G, Arcelus J. Mental health and gender dysphoria: A review of the literature. *International Review of Psychiatry*. 2016;28(1):44-57. doi:10.3109/09540261.2015.1115753
13. Giacomelli G, Meriggiola MC. Bone health in transgender people: a narrative review. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13. doi:10.1177/20420188221099346
14. Greene DN, Reisman T, Goldstein Z. Transgender endocrinology. In: *Handbook of Diagnostic Endocrinology*. Elsevier; 2020:639-661. doi:10.1016/B978-0-12-818277-2.00017-0
15. Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, et al. Gender-affirming hormones and surgery in transgender children and adolescents. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):484-498. doi:10.1016/S2213-8587(18)30305-X

16. Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):597-606. doi:10.1111/cen.12753
17. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/ gender-incongruent persons: An endocrine society*clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(11):3869-3903. doi:10.1210/jc.2017-01658
18. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgend Health*. 2022;23(sup1):S1-S259. doi:10.1080/26895269.2022.2100644
19. Louis J. Gooren, M.D., Ph.D. Care of Transsexual Persons. *N Engl J Med*. Published online 2011.
20. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: Extensive personal experience. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(1):19-25. doi:10.1210/jc.2007-1809
21. Madsen MC, den Heijer M, Pees C, Biermasz NR, Bakker LEH. Testosterone in men with hypogonadism and transgender males: a systematic review comparing three different preparations. *Endocr Connect*. 2022;11(8). doi:10.1530/EC-22-0112
22. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 1092. Blackwell Publishing Inc.; 2006:385-396. doi:10.1196/annals.1365.035
23. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Patho-physiology. *Physiol Rev*. 2017;97:135-187. doi:10.1152/physrev.00033.2015.- Estrogens
24. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3. doi:10.2215/CJN.04151206
25. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6:121-145. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130203
26. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological bone remodeling: Systemic regulation and growth factor involvement. *Physiology*. 2016;31(3):233-245. doi:10.1152/physiol.00061.2014
27. Wiepjes CM, Vlot MC, Klaver M, et al. Bone Mineral Density Increases in Trans Persons After 1 Year of Hormonal Treatment: A Multicenter Prospective Observational Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(6):1252-1260. doi:10.1002/jbmr.3102
28. Lee JY, Finlayson C, Olson-Kennedy J, et al. Low bone mineral density in early pubertal transgender/gender diverse youth: Findings from the trans youth care study. *J Endocr Soc*. 2020;4(9). doi:10.1210/jendso/bvaa065
29. Navabi B, Tang K, Khatchadourian K, Lawson ML. Pubertal suppression, bone mass, and body composition in youth with gender dysphoria. *Pediatrics*. 2021;148(4). doi:10.1542/peds.2020-039339

30. Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone*. 2017;95:11-19. doi:10.1016/j.bone.2016.11.008
31. Schagen SEE, Wouters FM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Hannema SE. Bone development in transgender adolescents treated with gnrh analogues and subsequent gender-affirming hormones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(12). doi:10.1210/clinem/dgaa604
32. Tack LJW, Craen M, Dhondt K, Vanden Bossche H, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: A retrospective analysis. *Biol Sex Differ*. 2016;7(1). doi:10.1186/s13293-016-0067-9
33. Yun Y, Kim D, Lee ES. Effect of cross-sex hormones on body composition, bone mineral density, and muscle strength in trans women. *J Bone Metab*. 2021;28(1):59-66. doi:10.11005/jbm.2021.28.1.59
34. van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, et al. 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. doi:10.1016/j.bone.2013.01.039
35. Lee JY, Finlayson C, Olson-Kennedy J, et al. Low bone mineral density in early pubertal transgender/gender diverse youth: Findings from the trans youth care study. *J Endocr Soc*. 2020;4(9). doi:10.1210/jendso/bvaa065
36. Motta G, Marinelli L, Barale M, et al. Fracture risk assessment in an Italian group of transgender women after gender-confirming surgery. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(6):885-893. doi:10.1007/s00774-020-01127-9
37. Dobrolińska M, van der Tuuk K, Vink P, et al. Bone Mineral Density in Transgender Individuals After Gonadectomy and Long-Term Gender-Affirming Hormonal Treatment. *Journal of Sexual Medicine*. 2019;16(9):1469-1477. doi:10.1016/j.jsxm.2019.06.006
38. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, et al. Preservation of volumetric bone density and geometry in trans women during cross-sex hormonal therapy: a prospective observational study. *Osteoporosis International*. 2015;26(1):35-47. doi:10.1007/s00198-014-2805-3
39. Wiepjes CM, de Jongh RT, de Blok CJM, et al. Bone Safety During the First Ten Years of Gender-Affirming Hormonal Treatment in Transwomen and Transmen. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(3):447-454. doi:10.1002/jbmr.3612
40. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, et al. Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men during testosterone treatment: 1-year follow-up data from a prospective case-controlled study (ENIGI). *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):163-171. doi:10.1530/EJE-14-0586
41. Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A, et al. Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5(10):2442-2453. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00909.x

Tabelas

Tabela I: Protocolo de terapia hormonal feminizante (*Endocrine Society 2015 Guidelines*)¹⁸

Fármaco e Via de administração	Dose
Estrogénio	
Oral ou sublingual	2.0-6.0 mg/dia
Adesivo transdérmico	0.025-0.2 mg/dia
Valerato de estradiol ou cipionato de estradiol IM	5-30 mg IM a cada 2 semanas
Antiandrogénio	
Espironolactona oral	100-300 mg/dia
Acetato de ciproterona oral	10 mg/dia
Finasterida	5 mg/dia
Agonista GnRH IM	3.75-7.50 mg mensal
Agonista GnRH IM de libertação prolongada	11.25/22.5 mg 3/3 ou 6/6meses

IM- intramuscular

Tabela II: Protocolo de terapia hormonal masculinizante (*Endocrine Society 2015 Guidelines*)¹⁸

Fármaco e Via de administração	Dose
Testosterona	
Enantato/cipionato de testosterona IM	50-100 mg semanal ou 100-200 mg a cada duas semanas
Undecanoato de testosterona	1000 mg a cada 12 semanas ou 750 mg a cada 10 semanas
Adesivo transdérmico	2.5-7.5 mg/dia
Gel de testosterona	50-100 mg/dia

IM- intramuscular