

Tromboembolismo venoso em mulheres transgênero

Venous thromboembolism in transgender women

Marcos Arêas Marques^{1,2} , Marcelo Melzer Teruchkin³, André Luiz Malavasi Longo de Oliveira⁴

Como citar: Marques MA, Teruchkin MM, Oliveira ALML. Tromboembolismo venoso em mulheres transgênero. J Vasc Bras. 2022;21:e20220120. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202201201>

Os termos transgênero e incongruência de gênero descrevem uma situação em que a identidade de gênero de um indivíduo difere da anatomia sexual externa no nascimento. Os objetivos da afirmação de gênero na mulher transgênero visam à supressão, dentro do possível, das características masculinas e à indução de características femininas. A afirmação de gênero pode incluir terapia hormonal (TH), por diversas vias, e cirurgias de afirmação, além de outros procedimentos, como depilação e fonoaudiologia^{1,2}.

Em comparação a indivíduos cisgênero (ou seja, não transgênero), as mulheres transgênero têm maior prevalência de ansiedade, depressão, uso de substâncias ilícitas e tabaco e doenças sexualmente transmissíveis, como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, e estima-se que mais de 40% tentaram suicídio em algum momento³. Esses dados podem ser explicados pela exposição a fatores de estresse, como a estigmatização (discriminação, rejeição e vitimização) e ocultação de identidade³.

Dados epidemiológicos sugerem que de 0,3 a 0,6% da população adulta é transgênero (cerca de 25.000.000 pessoas transgênero em todo o mundo)⁴⁻⁸, mas a real prevalência depende da definição usada na classificação dessa população. Por exemplo, em estudos que incluem apenas indivíduos que passaram por TH ou cirurgia de afirmação de gênero, a prevalência relatada foi de 7 a 9 por 100.000 pessoas⁷. No entanto, em estudos que incluem o *status* de transgênero com base em autorrelato, a prevalência foi de aproximadamente 871 por 100.000 pessoas⁷⁻⁹. O fornecimento de TH de afirmação de gênero orientada por médicos demonstrou melhorar a qualidade de vida e reduzir os transtornos citados nessa população³.

■ OBJETIVOS DA TH

O objetivo usual da TH na mulher transgênero é induzir mudanças físicas que combinem com a identidade de gênero¹⁰, mantendo os níveis hormonais na faixa fisiológica normal para o sexo-alvo. Isso inclui suprimir hormônios endógenos da identidade de gênero original e substituí-los com hormônios consistentes com o gênero sexual afirmado.

Os estrógenos utilizados na TH para mulheres transgênero basicamente se dividem em duas categorias: os humanos naturais (17 β -estradiol [E2], estrona [E1] e estriol [E3]) e os derivados não humanos, que incluem derivados de urina de éguas grávidas (conjugados estrógenos equinos [CEE]) ou esterificados de fontes vegetais¹¹. A dose utilizada, normalmente maior que a usada para terapia de reposição hormonal (TRH) na mulher cisgênero, depende das mudanças físicas desejadas, do tipo de estrógeno e da via de administração¹².

Vários estudos demonstraram um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) nas mulheres transgênero em uso de TH, o qual está relacionado ao tipo e às doses utilizados e, principalmente, à via de administração¹¹. Porém, a maioria dos dados é extrapolada de estudos clínicos avaliando contracepção e TRH¹¹.

A administração por via oral induz o efeito de primeira passagem hepática, com aumento dos fatores pró-trombóticos, enquanto as vias não orais, particularmente a via transdérmica, não parece induzir aumento de TEV¹¹. Isso pode ser determinante na escolha da TH, em que a via transdérmica passa a ser a via preferencial em mulheres transgênero com

¹ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴ Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina – FM, São Paulo, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os três autores são palestrantes da indústria farmacêutica no tema tromboembolismo venoso.

Submetido em: Setembro 03, 2022. Aceito em: Novembro 18, 2022.

O estudo foi realizado na Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.



história pessoal ou familiar de TEV e/ou portadoras de trombofilias.

Vale ressaltar que, para essa população, a TH não é eletiva, mas sim uma necessidade absoluta para se obter o fenótipo desejado. Em muitos lugares, essas mulheres estão à margem da sociedade e não possuem acesso a profissionais habilitados para prescrevê-la. Como consequência, muitas vezes os estrógenos são obtidos de forma ilegal e ingeridos por conta própria, sem orientação profissional quanto à composição, às doses e às vias seguras. Outro ponto para reflexão é que as vias não orais da TH são usualmente mais caras do que a via oral e, portanto, inacessíveis para a maioria. Uma estratégia plausível para atenuar o risco de TEV em grupos de risco é o início concomitante da anticoagulação profilática com a TH, especialmente nos primeiros 6 a 12 meses de tratamento¹².

Diversos estudos mostraram que os CEE mais utilizados no Estados Unidos são mais trombogênicos do que o E2, que é o mais utilizado na Europa¹¹. Em um estudo retrospectivo com mais de 1.000 participantes, a incidência de TEV foi de 2 a 6% em mulheres transgênero tratadas com etinilestradiol oral^{13,14}, uma taxa aproximadamente 20 vezes maior do que a da população masculina cisgênero controle. Em um estudo de acompanhamento da mesma coorte, nenhum risco aumentado de TEV foi observado em usuários de preparações de estrógenos, exceto etinilestradiol^{4,15}. Entre 214 mulheres transgênero que receberam estradiol por via oral, transdérmica ou gel de estradiol, foi observado TEV em 11 casos (5,1%)¹⁶. Nenhum evento foi observado nos grupos de controle de homens ou mulheres cisgênero¹⁶.

Um outro estudo de coorte baseado em prontuários eletrônicos incluiu 2.842 mulheres transgênero pareadas com aproximadamente 48.000 homens e 48.000 mulheres cisgênero e mostrou que as mulheres transgênero tiveram uma incidência maior de TEV do que ambos os controles¹⁷. A maioria das mulheres transgênero estava recebendo estradiol por via oral em dose diária média de 4 mg, a mesma administrada para aqueles que não tiveram TEV. A diferença foi mais pronunciada no seguimento desses pacientes, em que houve aumento do risco absoluto entre 2 e 8 anos de 4,1 e 16,7, respectivamente, por 1.000 pessoas em relação aos homens cisgênero e de 3,4 e 13,7, respectivamente, por 1.000 pessoas em relação às mulheres cisgênero. Esse padrão foi diferente daquele observado em mulheres na pós-menopausa usuárias de TRH, nas quais o risco de TEV mostrou-se maior no primeiro ano de uso, diminuindo progressivamente com o tempo. Esses dados sugerem que o monitoramento a longo prazo seria fundamental nessa população.

Embora os dados sobre o risco de TEV em mulheres transgênero em TH submetidas a cirurgia não estejam disponíveis, deve-se considerar interromper a TH de 2 a 4 semanas antes de cirurgias de grande porte com imobilização. Como essa pausa é indesejada para a maioria dos pacientes, uma alternativa é manter a TH e adicionar um ponto a mais no escore de Caprini, realizando a trombotprofilaxia de acordo com as diretrizes. Uma vez que esses indivíduos estejam totalmente recuperados e tenham retornado às suas atividades usuais, a TH com estrógeno pode ser retomada, normalmente, dentro de 4 semanas¹⁸. A prevalência de trombofilias parece ser a mesma na população transgênero e na população em geral. Portanto, a sua triagem de rotina pré-TH não é sugerida¹⁹.

■ TERAPIA DE SUPRESSÃO ANDROGÊNICA

A maioria dos regimes de TH para afirmação de gênero em mulheres transgênero inclui uma segunda droga, com o intuito de suprimir a produção ou contrapor os efeitos dos androgênios, particularmente da testosterona¹¹. A droga mais utilizada para esse objetivo é a espirolactona, um diurético poupador de potássio que possui interação com receptores de esteroides hormonais, especialmente os receptores de androgênio, inibindo a produção de androgênios e da 5 α -redutase, uma enzima conversora de testosterona em di-hidrotestosterona¹¹. Outras drogas utilizadas para esse fim são os inibidores da 5 α -redutase (finasterida), os bloqueadores dos receptores androgênicos (flutamida), as progestinas e os hormônios agonistas/antagonistas da secreção de gonadotropina. Não há associação clara entre esses medicamentos e aumento da incidência de TEV.

Por fim, é importante salientar que a população transgênero apresenta peculiaridades inerentes ao uso de TH em doses supra fisiológicas, dificuldade de acesso a serviços médicos especializados e uso de medicações inadequadas ao ser humano, o que, em última análise, expõe essa população vulnerável a maiores incidências de complicações subdiagnosticadas e subnotificadas. A ocorrência de TEV na população transgênero é uma das muitas vertentes com a qual a medicina moderna precisará se preocupar.

■ REFERÊNCIAS

1. 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 Transgenderism*. 2012;13(4):165-232. <http://dx.doi.org/10.1080/15532739.2011.700873>.
2. Safer JD, Tangpricha V. Care of the transgender patient. *Ann Intern Med*. 2019;171(1):ITC1-16. <http://dx.doi.org/10.7326/AITC201907020>. PMID:31261405.

3. Conron KJ, Scott G, Stowell GS, Landers SJ. Transgender health in Massachusetts: results from a household probability sample of adults. *Am J Public Health*. 2012;102(1):118-22. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2011.300315>. PMID:22095354.
4. Reisner SL, Conron KJ, Tardiff LA, Jarvi S, Gordon AR, Austin SB. Monitoring the health of transgender and other gender minority populations: validity of natal sex and gender identity survey items in a U.S. national cohort of young adults. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1224. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-1224>. PMID:25427573.
5. Herman JL, Flores AR, O'Neill KK. How many adults and youth identify as transgender in the United States?. The Williams Institute; 2022 [citado 2022 set 3]. <https://williamsinstitute.law.ucla.edu/wp-content/uploads/How-Many-Adults-Identify-as-Transgender-in-the-United-States.pdf>
6. Collin L, Reisner SL, Tangpricha V, Goodman M. Prevalence of transgender depends on the "Case" definition: a systematic review. *J Sex Med*. 2016;13(4):613-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.02.001>. PMID:27045261.
7. Winter S, Diamond M, Green J, et al. Transgender people: health at the margins of society. *Lancet*. 2016;388(10042):390-400. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00683-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00683-8). PMID:27323925.
8. Gooren LJ. Clinical practice. Care of transsexual persons. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1251-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1008161>. PMID:21449788.
9. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; A review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol*. 2015;2(2):55-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2015.02.003>. PMID:28090436.
10. Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Horm Res*. 2005;64(Suppl 2):31-6. PMID:16286768.
11. Randolph JF Jr. Gender-affirming hormone therapy for transgender females. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(4):705-21. <http://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000396>. PMID:30256230.
12. Mullins ES, Geer R, Metcalf M, et al. Thrombosis risk in transgender adolescents receiving gender-affirming hormone therapy. *Pediatrics*. 2021;147(4):e2020023549. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-023549>. PMID:33753543.
13. Becerra Fernández A, de Luis Román DA, Piédrola Maroto G. Morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone self-treatment. *Med Clin (Barc)*. 1999;113(13):484-7. PMID:10604171.
14. van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3):337-42. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2601068.x>. PMID:9373456.
15. 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(7):791-5. <http://dx.doi.org/10.1111/and.12150>. PMID:23944849.
16. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):635-42. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-1038>. PMID:21266549.
17. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):471-8. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0493>. PMID:23904280.
18. Getahun D, Nash R, Flanders WD, et al. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in transgender persons: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):205-13. <http://dx.doi.org/10.7326/M17-2785>. PMID:29987313.
19. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, et al. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med*. 2012;9(10):2641-51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02876.x>. PMID:22906135.

Correspondência

Marcos Arêas Marques
Rua Assunção, 217/704 - Bairro Botafogo
CEP 22251-030 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil
Tel.: (21) 99859-0160
E-mail: mareasmrques@gmail.com

Informações sobre os autores

MAM - Mestre em Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
MMT - Mestre em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
ALMLO - Mestre em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: MAM, MMT, ALMLO
Análise e interpretação dos dados: MAM, MMT, ALMLO
Coleta de dados: MAM, MMT, ALMLO
Redação do artigo: MAM, MMT, ALMLO
Revisão crítica do texto: MAM, MMT, ALMLO
Aprovação final do artigo*: MAM, MMT, ALMLO
Análise estatística: N/A
Responsabilidade geral pelo estudo: MAM

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.