

# PARÂMETROS LABORATORIAIS PARA INDIVÍDUOS TRANSGÊNERO OU COM DIVERSIDADE DE GÊNERO EM USO HORMONAL: REVISÃO NARRATIVA

## *LABORATORY PARAMETERS FOR TRANSGENDER OR GENDER DIVERSE INDIVIDUALS USING HORMONES: NARRATIVE REVIEW*

Raphaella Machado<sup>1</sup>, Patrícia Haas<sup>2</sup>, Otavio Ananias Pereira da Silva Ribeiro<sup>2</sup>, Luis Guilherme Chavarski<sup>2</sup>, Solange Lúcia Blatt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Santa Catarina, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Santa Catarina, Brasil

### Resumo

**Introdução:** O aumento dos atendimentos clínicos de indivíduos transgêneros ou com diversidade de gênero em uso de hormônios indica a necessidade de realizar ajuste para monitorar o desenvolvimento das características sexuais e identificar efeitos adversos e possíveis alterações significativas nos parâmetros laboratoriais. **Objetivo:** Analisar as evidências sobre as alterações hematológicas, bioquímicas e hormonais observadas em pessoas transgênero ou com diversidade de gênero em uso de terapia hormonal de afirmação. **Metodologia:** Revisão narrativa da literatura referente a dados laboratoriais em indivíduos transgêneros ou com diversidade de gênero em uso hormonal. Foram selecionados artigos publicados entre 2012 e 2023 nas bases de dados PubMed, Science Direct e Google Scholar, focando em indivíduos entre oito e 55 anos em uso de terapia hormonal. **Resultados:** Hematócrito aproxima-se de valor meio-termo entre o valor de referência masculino e feminino após o início da THAG em ambos os casos (THF ou THM). Creatinina, os estudos demonstraram que a THM aumenta os valores fisiológicos séricos ao compasso em que a THF diminui. As mudanças nas concentrações de esteroides sexuais, composição corporal e valores laboratoriais começam a ocorrer dentro de três meses após início da terapia hormonal e recomendam que o intervalo de referência a ser utilizado deve ser de afirmação de gênero de escolha do indivíduo, exceto para exames dependentes de órgãos específicos do sexo de nascimento. **Conclusão:** Mais estudos são necessários acerca dos intervalos de referência específicos que considerem a identidade

de gênero com uso da terapia hormonal e outros aspectos relacionados à saúde desses indivíduos.

**Palavras-chave:** Pessoas Transgênero; terapia de reposição hormonal; valores de referência.

## *Abstract*

**Introduction:** The increase in clinical care for transgender or gender diverse individuals using hormones indicates the need to make adjustments to monitor the development of sexual characteristics and identify adverse effects and possible significant changes in laboratory parameters. Objective: to investigate laboratory parameters of transgender or gender diverse individuals. **Methodology:** Narrative review of the literature regarding laboratory data on transgender or gender diverse individuals using hormones. Articles published between 2012 and 2023 were selected in the PubMed, Science Direct and Google Scholar databases, focusing on individuals aged 8 to 55 years using hormone therapy. **Results:** Hematocrit approaches a mid-range value between the male and female reference value after the start of THAG in both cases (THF or THM). Creatinine, studies have shown that THM increases physiological serum values as THF decreases. Changes in sex steroid concentrations, body composition and laboratory values begin to occur within 3 months of starting hormone therapy and recommend that the reference range to be used should be the gender affirmation range of the individual's choosing, except for exams dependent on organs specific to the sex at birth. **Conclusion:** More studies are needed on specific reference intervals that consider gender identity with the use of hormone therapy and other aspects related to the health of these individuals.

**Keywords:** Transgenders Persons; Hormone Replacement Therapy; Reference Values.

Recebido em: 06-11-2024

Publicado em: 12-12-2025

### *Autor correspondente*

*Solange Lúcia Blatt*

*Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).*

*Campus Trindade CCS Florianópolis SC*

## 1. Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a transexualidade como alteração de identidade de gênero, na qual o homem e a mulher transexual se

identificam com feminilidade e/ou masculinidade divergente do seu sexo biológico<sup>1</sup>. No ano de 2018 a divulgação da Classificação Internacional de Doenças (CID), retira os transtornos de identidade

de gênero do capítulo designado às doenças mentais, passando a ser chamado de incongruência de gênero. Assim, a partir desta data, a OMS não considera a disforia de gênero como uma doença(2). Porém, mesmo com a atualização do CID-11, muitos países ainda adotam o CID-10 com o intuito de garantir acesso para que os sujeitos transgêneros recebam tratamento adequado<sup>3</sup>.

A influência da THAG (terapia hormonal de afirmação de gênero) exógena na distribuição de gordura e músculo e outras alterações fisiológicas determina a interpretação de exames laboratoriais que apresenta diferenças específicas por sexo<sup>4-6</sup>.

## 2. Metodologia

Este estudo constitui-se numa revisão narrativa da literatura sobre parâmetros laboratoriais de pessoas transgênero ou com diversidade de gênero em uso de terapia hormonal. A estratégia de busca eletrônica foi conduzida entre janeiro e fevereiro de 2024, abrangendo as bases PubMed, ScienceDirect e Google Scholar. Em cada base aplicou-se a seguinte sequência de descritores, combinados com os operadores booleanos indicados: “transgender” AND “gender diversity” AND “reference range” AND “laboratory test” AND “clinical characteristics” AND “interpretation of laboratory test”. Nos três repositórios ativaram-se filtros para texto completo, pesquisas em seres humanos, idioma (inglês, espanhol ou português) e período de publicação de 1.º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2023.

O processo de seleção seguiu quatro etapas sucessivas. Primeiramente, todas as referências recuperadas foram exportadas para o Microsoft Excel® 2019,

onde se eliminaram duplicatas de forma manual. Na segunda etapa, dois revisores independentes examinaram títulos e resumos em triagem cega, codificando cada registro como “potencialmente incluído” ou “excluído”. Eventuais divergências foram solucionadas por discussão até consenso. Na ausência de consenso, um terceiro avaliador arbitrou a decisão. Na terceira etapa obteve-se o texto integral dos estudos elegíveis e repetiu-se o procedimento de dupla avaliação para verificar o atendimento a todos os critérios de inclusão: (i) estudos empíricos originais com texto integral disponíveis; (ii) amostras compostas por pessoas transgênero ou com diversidade de gênero, com idade entre 8 e 55 anos; (iii) participantes em uso de qualquer regime de terapia hormonal; (iv) resultados que descrevessem valores de referência, interpretação ou alterações de exames laboratoriais. Foram excluídas revisões (narrativas, sistemáticas ou integrativas), metanálises, relatos de caso isolados, séries clínicas com amostra inferior a cinco participantes e estudos cujo foco principal não respondesse ao objetivo desta pesquisa.

Após a etapa de elegibilidade, catorze artigos preencheram todos os critérios e integraram o corpus da revisão. Na quarta e última etapa, três revisores extraíram, de forma independente e em planilha padronizada, os seguintes dados: autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, tamanho amostral, características demográficas, regime hormonal utilizado, exames laboratoriais avaliados, intervalos de referência relatados e principais conclusões. A extração tripla teve por finalidade minimizar viés de coleta; discrepâncias foram revistas em reunião até alcançar consenso.

### 3. Resultados

Os artigos selecionados a partir do método utilizado apresentaram resultados encontrados referentes a indivíduos transgênero e com diversidade de gênero (TGD) em estudos que avaliaram as alterações no hemograma, creatinina, lipídeos, enzimas hepáticas, minerais e eventos adversos devido à

THAG (estradiol ou testosterona). Na Tabela 1, foram exibidos os parâmetros avaliados por autor. Todos os artigos que avaliaram essas alterações fizeram comparação com grupos controle ou com intervalos de referência classicamente denominados. A idade dos indivíduos estudados variou desde o início da puberdade (8 anos) até adultos (55 anos), no período de até 18 meses.

**Tabela 1** - Artigos admitidos e parâmetros laboratoriais avaliados em indivíduos transgêneros ou com diversidade de gênero.

Autores	Parâmetros avaliados	número de indivíduos acompanhados no respectivo estudo	recorte etário feito pelo autor do respectivo estudo
Millington et al. (2020) <sup>11</sup>	Hemoglobina Pressão arterial sistólica Lipídeos	374	8 - 20 anos
Antun et al. (2020) <sup>12</sup>	Hematócrito Hemoglobina Plaquetas	983	maior ou igual a 18 anos
Abdala et al. (2018) <sup>13</sup>	Hematócrito Hemoglobina Lipídeos	30	maior que 18 anos
Defreyne et al. (2018) <sup>14</sup>	Hematócrito Eventos adversos	1023	maior que 16 anos
Humble et al. (2022) <sup>15</sup>	Hemoglobina Lipídeos Enzimas hepáticas Creatinina Minerais	175	sem especificação

Hojbjerg et al. (2022) <sup>16</sup>	Lípídeos Enzimas hepáticas	99	maior ou igual a 18 anos
Fadich et al. (2022) <sup>17</sup>	Creatinina	70	adultos (idade não especificada)
Millington et al. (2022) <sup>18</sup>	Creatinina	286	jovens (idade não especificada)
Wiepjes et al. (2019) <sup>19</sup>	Eventos adversos	1254	21-46 anos
Wierckx et al. (2012) <sup>20</sup>	Eventos adversos	100	sem especificação
Meyer et al. (2020) <sup>21</sup>	Eventos adversos	388	sem especificação
Adeleye et al. (2019) <sup>22</sup>	Eventos adversos	13	14 - 37 anos
Amir et al. (2020) <sup>23</sup>	Eventos adversos	24	20 - 35 anos

Alterações de parâmetros hematológicos: Em indivíduos que estão em THF (terapia hormonal feminizante) com estradiol e antiandrogênio por pelo menos 6 meses foi observada uma diminuição significativa na hemoglobina, hematócrito e contagem de glóbulos vermelhos para o intervalo de referência feminino cisgênero. Já os indivíduos em THM (terapia hormonal masculinizante) com testosterona, após 6 meses, observou-se aumento na hemoglobina, hematócrito e contagem de glóbulos vermelhos compatíveis com o intervalo de referência masculino cisgênero<sup>6,11</sup>. O hematócrito no intervalo de referência do gênero afirmado foi evidenciado a partir de 3 meses após o início da utilização da terapia hormonal, seu aumento foi associado a um risco maior de doenças cardiovasculares em indivíduos em THM(6,11). Não foram encontradas alterações significativas na contagem de plaquetas de indivíduos entre o período

de 6 a 12 meses após início da THF<sup>6</sup>.

Antun e seus colaboradores<sup>12</sup> observaram que a distribuição de hematócrito (Hct) e hemoglobina (Hb) em indivíduos TGD em THF, antes da terapia com estradiol, foi semelhante à distribuição de homens cisgêneros, porém, 1 ano após o início da terapia com estradiol, a distribuição tornou-se semelhante à de mulheres cisgêneros. Já para indivíduos TGD em THM, a distribuição de Hct e Hb se encontrava entre as distribuições de homens e mulheres cisgêneros antes do início do tratamento com testosterona<sup>12</sup>. Os dados de Hb antes e após a THM com testosterona não foram demonstrados no estudo. Não foram encontradas alterações significativas na contagem de plaquetas após a THM com testosterona<sup>12</sup>. Os valores encontrados para Hct por Antun e seus colaboradores<sup>12</sup> foram demonstrados na Tabela 2.

**Tabela 2** - Hematócrito de indivíduos transgêneros após THAG comparado a indivíduos cisgêneros.

<u>Indivíduos TGD em THF</u>				
	Homens cisgêneros	Mulheres cisgêneros	Pré estrogênio	Pós estrogênio
Hct (%)	43,8	38,6	42,8	40,7

<u>Indivíduos TGD em THM</u>				
	Homens cisgêneros	Mulheres cisgêneros	Pré testosterona	Pós testosterona
Hct (%)	43,8	38,6	42,3	44,8

TGD: indivíduos transgênero e com diversidade de gênero; THF: terapia hormonal feminizante; THM: terapia hormonal masculinizante

Fonte: Adaptado de Antun et al. (2020)

Também foram avaliados por Abdala e colaboradores<sup>13</sup> os níveis de hematócrito e hemoglobina de indivíduos em THM, os quais aumentaram significativamente.

Os valores encontrados para hematócrito e hemoglobina em indivíduos TGD no período de 6 a 12 meses estão apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3** - Valores médios de hematócrito e hemoglobina em transgêneros e cisgêneros durante 6-12 meses de THAG.

	Referência	Linha base	6-12 meses
Hct (%)	39,5 – 50,3	40	45,2
Hb (g/dL)	13,7 – 17,2	13,6 ± 0,5	15,2 ± 1,2

THAG: terapia hormonal de afirmação de gênero; Hct: hematócrito; Hb: hemoglobina

Fonte: Adaptado de Otero et al. (2018).

Os Níveis de Hct foram avaliados por Defreyne e seus colaboradores<sup>14</sup>, que observaram diminuição de 4,1% de Hct

em indivíduos TGD em THF após 3 meses de THAG em comparação a referência de sexo de nascimento (linha base) até 12

meses de terapia. Já em indivíduos TGD em THM os níveis de Hct aumentaram gradualmente durante os 12 meses do uso de THAG em comparação a referência

de sexo de nascimento (linha base), sem mudanças significativas após os 12 meses de terapia<sup>(14)</sup> (Tabela 4).

**Tabela 4** - Níveis séricos de hematócrito em transgêneros comparados a cisgêneros até 12 meses de THAG.

	Cisgêneros	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Níveis séricos de Hct de indivíduos em THM (%)	41,0	43,8	44,1	45,0	46,0
Níveis séricos de Hct de indivíduos em THF (%)	45,1	41,0	41,1	41,0	41,7

THAG: terapia hormonal de afirmação de gênero; Hct: hematócrito; THF: terapia hormonal feminizante; THM: terapia hormonal masculinizante

Fonte: Adaptado de Defreyne et al. (2018).

Alterações de parâmetros bioquímicos

**Perfil lipídico:** Os resultados após terapia hormonal de indivíduos TGD em relação a colesterol total, triglicerídeos (TRIG), HDL-C e LDL-C foram comparados com valores alvo/desejáveis de cisgênero. Os resultados encontrados demonstram que os indivíduos TGD possuem HDL-C mais baixos quando comparados aos

indivíduos cisgêneros, em ambos os gêneros após o início da THAG, e para TRIG, LDL-C e colesterol total, os valores encontrados estavam dentro dos intervalos de referência de indivíduos cisgêneros<sup>11,15,16</sup>. Os resultados que Humble e seus colaboradores<sup>(15)</sup> observaram referentes a HDL-C, LDL-C, TRIG e colesterol total, foram tabelados e descritos na Tabela 5.

**Tabela 5** - Níveis de colesterol em transgêneros comparados a cisgêneros segundo Humble et al. (2022).

	TGD em THF	TGD em THM	Homens cisgêneros	Mulheres cisgêneros
HDL-C (mg/dL)	32,4	34,5	≥ 50	≥ 40
LDL-C (mg/dL)	26,0	28,0	< 130	<130
TRIG (mg/dL)	52,0	41,5	< 150	< 150
Colesterol total (mg/dL)	105,0	109,5	< 200	< 200

TGD: indivíduos transgênero e com diversidade de gênero; THF: terapia hormonal

feminizante; THM: terapia hormonal masculinizante; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TRIG: triglicerídeos

Fonte: Adaptado de Humble et al. (2022)

Hojbjerg e seus colaboradores<sup>16</sup> avaliaram as concentrações de colesterol total, HDL-C, LDL-C e TRIG, em pré-terapia e pós-terapia para indivíduos TGD em THF em comparação com intervalos

de referência de indivíduos cisgêneros. Seus resultados foram contemplados na Tabela 6, indicando uma divergência de valores de referência de cisgêneros e resultados obtidos no pré e pós THAG.

**Tabela 6** - Colesterol e triglicerídeos em transgêneros comparados a cisgêneros por Hojbjerg et al. (2022).

	Pré THAG	Pós THAG	Referência (cisgêneros)
Colesterol total (mg/dL)	75,7	66,7	< 90,0
HDL-C (mg/dL)	21,6	19,8	> 21,6
LDL-C (mg/dL)	45,0	31,8	< 54,0
TRIG (mg/dL)	21,6	14,4	< 36,0

THAG: terapia hormonal de afirmação de gênero; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TRIG: triglicerídeos

Fonte: Adaptado de Hojbjerg et al. (2022)

Os valores apresentados no estudo de Millington e seus colaboradores<sup>11</sup> para colesterol total, LDL-C e HDL-C, para indivíduos TGD, tanto em THF quanto em

THM, foram comparados a um estudo de coorte de homens e mulheres cisgêneros e mostrados na Tabela 7.

**Tabela 7** - Níveis de colesterol de transgêneros comparados a cisgêneros por Millington et al. (2020).

	TGD (total)	TGD em THF	TGD em THM	Cisgêneros (total)	Homens cisgêneros	Mulheres cisgêneros
Colesterol total	155 ± 33	149 ± 34	157 ± 32	157 ± 30	154 ± 30	159 ± 30

(mg/dL)						
LDL-C	84,8 ± 26,2	81,5 ± 29,8	86,2 ± 24,4	88,7 ± 26,7	88,6 ± 27,7	88,8 ± 25,7
(mg/dL)						
HDL-C	50,6 ± 12,3	45,6 ± 10,7	52,6 ± 12,4	53,3 ± 13,3	51,1 ± 12,8	55,6 ± 13,4
(mg/dL)						

TGD: indivíduos transgênero e com diversidade de gênero; THF: terapia hormonal feminizante; THM: terapia hormonal masculinizante; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade

Fonte: Adaptado de Millington et al. (2020)

Já Abdala e seus colaboradores<sup>13</sup> verificaram valores altos para LDL-C e valores baixos para HDL-C em indivíduos TGD no período de 6 a 12 meses de THAG. Os valores de TRIG e colesterol total se

mantiveram dentro dos intervalos de referência de indivíduos cisgêneros<sup>13</sup>. Na Tabela 8 foram descritos os resultados encontrados de LDL-C, HDL-C, TRIG e colesterol total.

**Tabela 8** - Colesterol e triglicerídeos de transgêneros comparados a cisgêneros no período de 6 a 12 meses.

	Referência	Linha base	6-12 meses
Colesterol total (mg/dL)	< 200	175	185
TRIG (mg/dL)	< 150	88,3 ± 32,8	102 ± 27,5
LDL-C (mg/dL)	< 100	101,2 ± 25,1	112,5 ± 43,9
HDL-C (mg/dL)	> 65	50,1 ± 10,9	52,0 ± 12,0

HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade

Fonte: Adaptado de Otero et al. (2018).

**Enzimas hepáticas:** Os resultados das enzimas FA, GGT, ALT e AST apresentaram alterações significativas em relação ao gênero de afirmação, principalmente em indivíduos TGD em terapia com estradiol, assemelhando-se mais com intervalo de

referência feminino cisgênero do que com o intervalo de referência masculino cisgênero<sup>15</sup>. Vale ressaltar que nos estudos analisados, não foram encontrados valores tabelados para esse parâmetro.

**Creatinina:** Os valores de creatinina encontrados nos estudos tanto para os indivíduos em THF quanto para THM se sobrepõem aos intervalos de referência de indivíduos cisgêneros, observando-se um aumento em relação aos indivíduos em THM, nos períodos de 3 a 6 meses e de 6 a 12 meses, e uma estabilidade nos

resultados em relação aos indivíduos em THF, nos períodos de 3 a 6 meses e de 6 a 12 meses, em comparação com a linha base (cisgêneros)<sup>15,17</sup>. Os resultados de creatinina encontrados por Fadich e seus colaboradores<sup>17</sup> para indivíduos TGD nos períodos de 3 a 6 meses e 6 a 12 meses foram apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9 -** Dosagens de creatinina em transgêneros comparados a cisgêneros durante 3 a 12 meses de THAG.

	THM (testosterona)			THF (estradiol)		
	Cisgêneros	3 a 6 meses	6 a 12 meses	Cisgêneros	3 a 6 meses	6 a 12 meses
Creatinina (mg/dL)	0,74	0,81	0,84	0,83	0,87	0,81

THF: terapia hormonal feminizante; THM: terapia hormonal masculinizante

Fonte: Adaptado de Fadich et al. (2022)

Millington et al.<sup>18</sup> realizaram a comparação de TGD com uma linha base (cisgêneros) observando a diminuição de creatinina sérica em indivíduos designados homens ao nascer (*designed male at birth* - DMAB) em terapia com estradiol ao longo de 6 meses de tratamento e após esse período não houve alterações significativas. Em contrário, os indivíduos designados mulheres ao nascer (*designed female at*

*birth* - DFAB) em terapia com testosterona tiveram um aumento inicial na creatinina sérica ao longo de 6 meses de tratamento e um aumento adicional entre 6 e 12 meses, após um ano de tratamento não houve aumentos adicionais na creatinina sérica. Os valores de creatinina obtidos nos estudos de Millington e seus colaboradores<sup>(18)</sup> foram descritos na Tabela 10.

**Tabela 10 -** Níveis de creatinina em transgêneros comparados a cisgêneros até 24 meses de THAG.

	Cisgêneros	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
em THF					
Creatinina (mg/dL)	0,83	0,76	0,74	0,75	0,75
em THM	0,68	0,79	0,82	0,81	0,82

---

## Creatinina

(mg/dL)

---

THF: terapia hormonal feminizante; THM: terapia hormonal masculinizante

Fonte: Adaptado de Millington et al. (2022).

Também foi avaliado, no estudo de Millington et al.<sup>18</sup>, o impacto do uso de espironolactona na creatinina sérica. Diferenças significativas na concentração de creatinina foram associadas ao tratamento por 6 meses com estradiol, ou seja, aqueles que não realizaram uso de espironolactona apresentaram menor concentração de creatinina (0,67 mg/dL) do que aqueles em uso de espironolactona (0,78 mg/dL).

**Eletrólitos:** Os resultados de sódio e potássio foram comparados na presença e na ausência do uso de espironolactona, na qual foi observado aumento estatisticamente relevante para valores de sódio quando na administração do fármaco, principalmente para indivíduos em THF em comparação às mulheres cisgêneros. Nenhuma diferença significativa para os valores de potássio foi observada<sup>15</sup>.

**Ferritina:** Os intervalos de referência para ferritina sérica variam dependendo da idade e do sexo, os quais são mais baixos em indivíduos na pré-menopausa que na pós menopausa quando DFAB e mais elevados em indivíduos DMA<sup>6</sup>.

**Outras:** O objetivo da THF é obter concentrações plasmáticas de estradiol dentro da faixa fisiológica normal de estradiol em mulheres cis<sup>8</sup>. No entanto, o intervalo de referência para estradiol em mulheres cisgêneros na pré- menopausa

varia muito com a idade e o ciclo menstrual<sup>24</sup>. O amplo intervalo de referência dificulta o estabelecimento de metas de tratamento para pessoas com sexo masculino atribuído ao nascimento, o que também se reflete nas diferenças nas metas de tratamento<sup>25</sup>. Portanto, é crucial avaliar a eficácia e a segurança de acordo com os níveis plasmáticos de hormônios sexuais, a fim de abordar intervalo de referência específico para análises bioquímicas em pessoas transgêneros<sup>6</sup>.

Adeleye e seus colaboradores<sup>22</sup> compararam indivíduos TGD com e sem o uso de THM em relação à contagem basal de folículos, produção de oócitos e gestações. Em relação à contagem basal de folículos, não foram encontradas diferenças significativas durante o ciclo menstrual; para indivíduos TGD em THM os picos de estradiol e recuperação de oócitos foram mais baixos quando comparados a indivíduos TGD sem THM, resultados na Tabela 11. Não houve diferenças significativas no nível de estradiol por oócito, produção de oócitos na meiose II ou taxa de maturidade<sup>22</sup>. Os níveis máximos de estradiol encontrados em indivíduos TGD em THM foram mais baixos quando comparados a mulheres cisgêneros, porém as demais características do ciclo foram semelhantes<sup>22</sup>.

**Tabela 11** - Estradiol e oócitos recuperados em transgêneros com ou sem THM

comparados a mulheres cisgêneros.

	Mulheres cisgêneros	TGD com THM	TGD sem THM
Níveis máximos de estradiol (pg/mL)	2753,0	1175,0	2713,5
Oócitos recuperados	20,0	12,0	25,5

TGD: indivíduos transgênero e com diversidade de gênero; THF: terapia hormonal feminizante; THM: terapia hormonal masculinizante

Já no estudo de Amir e seus colaboradores<sup>23</sup> foram avaliados indivíduos TGD após exposição a testosterona e observaram que a quantidade de FSH usada para indução da ovulação nesses indivíduos foi significativamente menor quando comparados a mulheres cisgêneros. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis máximos de estradiol, no número de oócitos recuperados, no número de oócitos MII (maturação meiótica II) e nas taxas de maturidade oocitária.

## 5. Discussão

A influência da THAG em indivíduos TGD é mostrada pelos resultados obtidos dos estudos em diferentes parâmetros laboratoriais avaliados, principalmente, hemograma, creatinina, lipídeos, eletrólitos e enzimas hepáticas. Em indivíduos TGD que estão em THF com estradiol e antiandrogênio por pelo menos 6 meses, é possível perceber uma diminuição significativa na hemoglobina, hematócrito e contagem de glóbulos vermelhos, aproximando-se do intervalo de referência feminino<sup>(6,11)</sup>. Por outro lado, após 6 meses de THM com testosterona, os indivíduos TGD demonstram um aumento na hemoglobina, hematócrito e

contagem de glóbulos vermelhos, aproximando-se do intervalo de referência masculino<sup>(6,11-13)</sup>.

O hematócrito na faixa do gênero afirmado é evidente a partir de 3 meses após o início da terapia hormonal de afirmação do gênero<sup>(6,11,14)</sup>. É importante observar que existe estudo de associação sugerindo que um hematócrito mais alto está associado a um risco maior de doença cardiovascular<sup>(6)</sup>.

Em relação aos valores de ferritina, o aumento da utilização de ferro em indivíduos que menstruam resulta em ferritina mais baixa, além de outros fatores que podem impactar níveis de ferritina em adultos como idade, IMC e função hepática. Para os indivíduos que obtiveram resultados abaixo do intervalo de referência masculino cisgênero é sugerido, por Cheung e seus colaboradores<sup>(6)</sup> interpretar os resultados de ferro em relação aos índices de glóbulos vermelhos, como o volume corpuscular médio e a concentração de hemoglobina corpuscular média, e não o uso de THAG. Caso o indivíduo TGD esteja menstruada ou grávida, é necessário utilizar o intervalo de referência feminino cisgênero para interpretação dos estudos de ferro.

Todos os artigos que avaliaram a

creatinina apresentaram um aumento em indivíduos TGD em THM após 6 meses<sup>(11,15,17)</sup>. Os estudos de Fadich et al.<sup>(17)</sup> observaram que eCrCL (clearance de creatina endógena) e eGFR (taxa de filtração glomerular estimada) diminuíram nos períodos de 3 a 6 meses e 6 a 12 meses durante o tratamento com testosterona e nenhuma alteração, significativa, nas estimativas de eCrCL e eGFR no período de 3 a 6 meses e de 6 a 12 meses durante o tratamento com estrogênio. Se comparado, as alterações na creatinina sérica e eGFR dentro de 6 meses de THAG em participantes DFAB, em terapia com testosterona, é semelhante aos participantes DMAB, em terapia com estradiol, nos 12 primeiros meses<sup>(17)</sup>. Os participantes DMAB resultaram em uma diminuição na creatinina sérica durante o tratamento com estradiol, mas após 12 meses de tratamento a média de creatinina sérica permaneceu acima dos participantes DFAB no início do tratamento<sup>(17)</sup>.

A mudança na creatinina sérica durante a puberdade e durante THAG em jovens com TGD é provavelmente influenciada por mudanças no tamanho e composição corporal, levando a alterações na massa muscular. Isso indica que os indivíduos em THM possuem maior massa magra do que indivíduos do sexo feminino cisgênero e indivíduos THF têm menor massa magra do que indivíduos do sexo masculino cisgênero<sup>(11,15,17)</sup>.

Medicamentos adicionais, incluindo aqueles utilizados rotineiramente nos cuidados de afirmação de gênero, também podem ter um impacto na alteração da creatinina. Por exemplo, a espirolactona, que é usada rotineiramente no THAG em mulheres TGD, possui propriedades antiandrogênicas, atenuando na

diminuição da creatinina sérica com o tratamento com estradiol, podendo diminuir o fluxo sanguíneo renal, mascarando o efeito do estradiol na creatinina sérica<sup>(11)</sup>.

Todos os artigos avaliados observaram que os resultados de creatinina encontrados para indivíduos TGD é mais semelhante ao gênero de escolha do que ao sexo de nascimento, assim, o intervalo de referência de creatinina para os indivíduos em THM é equivalente ao de homens cisgêneros. Da mesma forma, a creatinina de indivíduos em THF permaneceu inalterada em relação ao intervalo de referência para mulheres cisgêneros<sup>(11,15,17)</sup>. Esses achados têm implicações para o cálculo eGFR, na qual em indivíduos em THM, o cálculo da eGFR usando feminino como sexo nas equações pode levar à subestimação da função renal, com implicações para a atribuição da classe de insuficiência renal e elegibilidade para transplante renal ou para uma decisão como a administração de contraste intravenoso ou outros agentes que podem impactar o rim<sup>(17)</sup>. Uma alternativa às equações de eGFR baseadas em creatinina na população transgênero seria o uso de equações baseadas em cistatina C (usando apenas cistatina C ou cistatina C e creatinina)<sup>(17)</sup>.

O impacto dos hormônios de afirmação de gênero nos lipídios mostrou resultados semelhantes nos estudos, com LDL-C, TRIG e colesterol total, mas, principalmente, com HDL-C que teve uma tendência a diminuir em homens TGD<sup>(11,15,16)</sup>. Além das THAG, vários outros fatores que podem ocorrer no processo de transição (por exemplo, mudanças na dieta, ganho ou perda de peso, cirurgias) podem afetar os lipídios e a saúde cardiovascular. No entanto, a conscientização sobre possíveis

alterações nos lipídios após a administração de hormônios pode ajudar na interpretação de estudos laboratoriais e nas decisões sobre terapias.

O HDL-C é um importante marcador de risco cardiovascular e seu aumento é considerado um passo importante na redução do risco cardiovascular ao longo da vida. Millington e seus colaboradores<sup>(11)</sup> avaliaram que a diferença entre indivíduos TGD e pessoas do grupo de comparação NHANES (National Health and Nutritional Examination Survey) de 2,7 mg/dL representa um aumento entre 5% a 8% no risco cardiovascular nos indivíduos TGD. No estudo de Millington et al.<sup>(11)</sup> demonstrou-se que o aumento da atividade física melhora o HD-CL, porém foi averiguado que os jovens TGD praticam menos atividade física em comparação a coorte controle NHANES, podendo ter relação com uma percepção mais negativa de seu corpo e também à falta de ambientes de apoio. No entanto, para os jovens TGD que estão em THAG e apresentam HDL-C muito baixo, é aconselhado que aumentem a atividade física com o intuito de mitigar o risco cardiovascular.

Dentre os eletrólitos analisados o sódio foi o que apresentou uma pequena diferença, mas estatisticamente significativa, em sua concentração nas mulheres TGD que tomavam espironolactona em comparação com aquelas que não tomavam espironolactona na avaliação de Humble et al.<sup>(15)</sup>. Essa concentração de sódio é uma consequência do impacto da espironolactona no sistema mineralocorticoide, embora a magnitude das alterações observadas possa não ser clinicamente significativa em muitos casos. No entanto, os critérios de exclusão usados no estudo de Humble et al.<sup>(15)</sup>,

diabetes, evento cardiovascular grave anterior e a idade relativamente jovem da coorte provavelmente reduziram o número de indivíduos com fatores como administração de enzima conversora de angiotensina ou medicamentos antagonistas do receptor de angiotensina que também podem afetar o sistema mineralocorticoide. Contudo, o estudo sugere que o impacto da espironolactona nos parâmetros laboratoriais é baixo em indivíduos TGD saudáveis.

As enzimas analisadas nos estudos de Hojbjerg et al.<sup>(16)</sup> e Humble et al.<sup>(15)</sup>, FA, ALT, AST e GGT, usadas para avaliação da função do fígado e do trato biliar, mostraram aumentos relativos em homens TGD em comparação com mulheres cisgêneros, e diminuição dessas enzimas em mulheres TGD em comparação com homens cisgêneros. No entanto, no caso de laboratórios clínicos que possuem intervalos de referência para enzimas de função hepática específicos para o sexo e não para o gênero (desconsiderando o uso de THAG) pode ocorrer a omissão de problemas no fígado de pacientes TGD. Um exemplo disso é que um pequeno aumento nessas enzimas em homens TGD pode mover as concentrações enzimáticas para fora dos intervalos de referência de mulheres cisgênero, mas potencialmente ainda dentro dos intervalos de referência de homens cisgênero. Ou ainda, uma pequena diminuição dessas enzimas em mulheres TGD pode mascarar a detecção precoce de entidades como a doença hepática gordurosa não alcoólica.

Adeleye e seus colaboradores<sup>(22)</sup> demonstraram que o uso de THAG pode não impactar negativamente os resultados da estimulação ovariana e que a gravidez clínica é possível a partir de oócitos de homens transexuais com

histórico de THAG. Meyer e seus colaboradores<sup>(31)</sup> observaram que após 3 meses de THM em indivíduos TGD pode ocorrer indícios de amenorreia, porém ainda não há estudos clínicos suficientes para comprovação deste evento, indicando assim que a THAG de acordo com as diretrizes atuais da prática clínica, é eficiente e segura. Indivíduos TGD em THF e após cinco anos da cirurgia de confirmação de gênero, apresentam alta prevalência de diminuir massa óssea, associada a baixos níveis de estradiol e baixa adesão à terapia de reposição de estrogênio. Assim, grandes esforços devem ser feitos para manter os indivíduos TGD em THF após a cirurgia de confirmação de gênero<sup>(35)</sup>.

Dado que as mudanças nas concentrações de esteroides sexuais, composição corporal e valores laboratoriais comuns começam a ocorrer dentro de 3 meses após a THAG, todos os estudos recomendam que, uma vez que um indivíduo tenha iniciado a THAG, o intervalo de referência a ser utilizado deve ser a de afirmação de gênero de escolha do indivíduo (feminino ou masculino), exceto para exames dependentes de órgãos específicos do sexo de nascimento<sup>(6)</sup>. A interpretação individualizada e a tomada de decisões ainda precisam ocorrer, particularmente para indivíduos no início da terapia de afirmação de gênero e para indivíduos em doses baixas de afirmando hormônios, regimes fora do padrão ou condições médicas concomitantes.

Na ausência de intervalo de referência não binário, para pessoas que podem estar usando THM de baixa dosagem como parte da afirmação de gênero não binário, o intervalo de referência apropriado está entre os intervalos de referência masculina e feminina. Isso

demonstra os desafios para elaboração de relatórios de análise, recomenda-se, pelos estudos, que, os para indivíduos que fazem THM deve ser usado o intervalo de referência masculino e para os indivíduos que fazem THF deve ser usado o intervalo de referência feminino, exceto para exames laboratoriais dependentes de órgãos específicos do sexo de nascimento.

Limitações do estudo foram identificadas em função da variabilidade nos protocolos de tratamento e nas características metodológicas dos artigos utilizados pode afetar a consistência dos resultados. Os estudos analisados têm amostras populacionais variáveis e podem não considerar informações individuais como a adesão ao THAG.

## 6. Conclusão

Os indivíduos TGD apresentam diferenças em parâmetros bioquímicos devido a fatores como THAG e essas intervenções afetam os níveis hormonais, lipídicos, e outros indicadores bioquímicos. Portanto, é importante considerar essas diferenças ao interpretar os resultados de exames laboratoriais e ao fornecer cuidados de saúde adequados a indivíduos TGD. É necessário um enfoque individualizado, levando em conta o histórico médico, as terapias em curso e as necessidades específicas de cada pessoa, garantindo um tratamento inclusivo e de qualidade.

Assim, intervalos de referência usados para avaliar resultados laboratoriais de indivíduos TGD devem ser revisados e adaptados para considerar as particularidades dessas populações. Os intervalos de referência convencionais são baseados em estudos com amostras predominantemente cisgênero, o que

pode levar a resultados imprecisos ou inadequados para indivíduos transgêneros. Contudo, a ideia de desenvolver intervalos de referência específicos, levando em conta fatores como a identidade de gênero, terapia hormonal e outros aspectos relacionados à saúde desses indivíduos deve ser mais estudada, visto que isso garantirá uma melhor adequação dos cuidados médicos e um tratamento mais preciso e inclusivo para essa população.

Existem oportunidades significativas para estudos futuros sobre a interação de doenças e fatores sociais nos exames laboratoriais de indivíduos TGD. O desafio para os sistemas de registros médicos e sistemas de informação laboratorial será garantir que práticas afirmativas sejam implementadas para fornecer atendimento de qualidade para os indivíduos TGD.

## 7. Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

## 8. Referências

1. ABHT. Associação Brasileira de Homens Trans. Quem são as pessoas trans? **Blog da ABHT** [periódico na Internet]. 2013. Disponível em: < <https://goo.gl/tKrcIH> >. Acesso em: 09 de junho de 2023.
2. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, De Cuypere G, Feldman J, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. **Int J Transgenderism**. 2011;13:165–232. doi:10.1080/15532739.2011.700873
3. Maksoud FR, Passos XS, Pegoraro RF. Reflexões acerca do transtorno de identidade de gênero frente aos serviços de saúde: revisão bibliográfica. **Revista Psicologia e Saúde**. 2014 dez;6(2):47–55. doi: <https://doi.org/10.20435/pssa.v6i2.356>
4. Roblin D, Barzilay J, Tolsma D, Robinson B, Schild L, Cromwell L, et al. A novel method for estimating transgender status using electronic medical records. **Annals of Epidemiology**. 2016 feb;26(3):198-203. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.01.004
5. Foer D, Rubins DM, Almazan A, Chan K, Bates DW, Hamnvik OR. Challenges with Accuracy of Gender Fields in Identifying Transgender Patients in Electronic Health Records. **Journal of General Internal Medicine**. 2020 dec; 35(12):3724–3725. doi: 10.1007/s11606-019-05567-6.
6. Cheung AS, Lim HY, Cook T, Zwickl S, Ginger A, Chiang C, et al. Approach to Interpreting Common Laboratory Pathology Tests in Transgender Individuals. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2021 Mar 8;106(3):893-901. doi: 10.1210/clinem/dgaa546.
7. SoRelle JA, Jiao R, Gao E, Veazey J, Frame I, Quinn AM, et al. Impact of Hormone Therapy on Laboratory Values in Transgender Patients. **Clinical Chemistry**. 2019 Jan; 65(1):170-179. doi: 10.1373/clinchem.2018.292730.
8. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2017 Nov 1;102(11):3869-3903. doi: 10.1210/jc.2017-01658.

9. Hannemann A, Friedrich N, Dittmann K, Spielhagen C, Wallaschofski H, Völzke H, et al. Age- and sex-specific reference limits for creatinine, cystatin C and the estimated glomerular filtration rate. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. 2011 Nov 14; 50(5):919-26. doi: 10.1515/CCLM.2011.788.
10. Hoq M, Matthews S, Karlaftis V, Burgess J, Cowley J, Donath S, et al. Reference Values for 30 Common Biochemistry Analytes Across 5 Different Analyzers in Neonates and Children 30 Days to 18 Years of Age. **Clinical Chemistry**. 2019 Oct; 65(10):1317-1326. doi: 10.1373/clinchem.2019.306431.
11. Millington K, Schulmeister C, Finlayson C, Grabert R, Olson-Kennedy J, Garofalo R, et al. Physiological and Metabolic Characteristics of a Cohort of Transgender and Gender-Diverse Youth in the United States. **Journal of Adolescent Health**. 2020 Sep; 67(3):376-383. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.03.028.
12. Antun A, Zhang Q, Bhasin S, Bradlyn A, Flanders WD, Getahun D, et al. Longitudinal changes in hematologic parameters among transgender people receiving hormone therapy. **Journal of the Endocrine Society**. 2020 Aug; 4(11):1-11. doi: 10.1210/jendso/bvaa119.
13. Abdala R, Nagelberg A, Silveira F, Otero P, Mormandi E. Perfil de seguridad a corto plazo de la terapia hormonal cruzada en trans-varones. **Medicina (B.Aires)**. 2018 dec; 78(6): 399-402.
14. Defreyne J, Vantomme B, Van Caenegem E, Wierckx K, De Blok CJM, Klaver M, et al. Prospective evaluation of hematocrit in gender-affirming hormone treatment: results from European Network for the Investigation of Gender Incongruence. **Andrology**. 2018 May; 6(3):446-454. doi: 10.1111/andr.12485.
15. Humble RM, Greene DN, Schmidt RL, Winston McPherson G, Rongitsch J, Imborek KL, et al. Reference Intervals for Clinical Chemistry Analytes for Transgender Men and Women on Stable Hormone Therapy. **The Journal of Applied Laboratory Medicine**. 2022 Sep 1; 7(5):1131-1144. doi: 10.1093/jalm/jfac025.
16. Hojbjerg JA, Højgaard AD, Hvas AM. Biochemical Changes During the First Year of Feminizing Hormone Therapy in Transfeminine Individuals. **Sexual Medicine**. 2022 Feb; 10(1):100472. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100472.
17. Fadich SK, Kalayjian A, Greene DN, Cirrincione LR. A Retrospective Analysis of Creatinine-Based Kidney Function With and Without Sex Assigned at Birth Among Transgender Adults. **Annals of Pharmacotherapy**. 2022 Jul; 56(7):791-799. doi: 10.1177/10600280211050120.
18. Millington K, Barrera E, Daga A, Mann N, Olson-Kennedy J, Garofalo R, et al. The effect of gender-affirming hormone treatment on serum creatinine in transgender and gender-diverse youth: implications for estimating GFR. **Pediatric Nephrology**. 2022 Sep; 37(9):2141-2150. doi: 10.1007/s00467-022-05445-0.
19. Wiepjes CM, de Jongh RT, de Blok CJ, Vlot MC, Lips P, Twisk JW, 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 Mar; 34(3):447-454. doi: 10.1002/jbmr.3612.
20. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, Van Caenegem E, Roef G, Heylens G, et al. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual

persons. **The Journal of Sexual Medicine**. 2012 Oct; 9(10):2641-2651. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02876.x.

21 Meyer G, Mayer M, Mondorf A, Flügel AK, Herrmann E, Bojunga J. Safety and rapid efficacy of guideline-based gender-affirming hormone therapy: an analysis of 388 individuals diagnosed with gender dysphoria. **European Journal of Endocrinology**. 2020 Feb; 182(2):149-156. doi: 10.1530/EJE-19-0463.

22 Adeleye AJ, Cedars MI, Smith J, Mok-Lin E. Ovarian stimulation for fertility preservation or family building in a cohort of transgender men. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019 Oct; 36(10):2155-2161. doi: 10.1007/s10815-019-01558-y.

23 Amir H, Yaish I, Samara N, Hasson J, Groutz A, Azem F. Ovarian stimulation outcomes among transgender men compared with fertile cisgender women. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**. 2020 Oct; 37(10):2463-2472. doi: 10.1007/s10815-020-01902-7.

24 Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen SE, Albrethsen J, Landersoe SK, Petersen JH, et al. Sex-specific Estrogen Levels and Reference Intervals from Infancy to Late Adulthood Determined by LC-MS/MS. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2020 Mar 1; 105(3):754–768. doi: 10.1210/clinem/dgz196.

25 Hojbjerg JA, Saini SL, Hvas AM, Hojgaard AD. Current Treatment Regimens for Transfeminine Individuals in the Nordic Countries. **The Journal of Sexual Medicine**. 2021 Mar; 18(3):656-663. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.12.018.