

Patologia uterina em transgêneros masculinos em uso de testosterona: estudo retroativo multicêntrico de séries de casos

American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2019;220(3):257.e1-7.

Grimstad FW, Fowler KG, New EP, Ferrando CA, Pollard RR, Chapman G, Gomez-Lobo V, Gray M

Comentários de: Sebastião Freitas de Medeiros

No seu volume de março/2019, o *American Journal of Obstetrics and Gynecology* publicou um artigo interessante, na forma de série de casos, incluindo pacientes de cinco centros nos EUA e examinando os efeitos do uso de testosterona em homens transgêneros.

No tópico Introdução, os autores destacam o interesse e a procura dos homens transgêneros pelo tratamento hormonal e proveem algumas definições ao leitor (Quadro 1). Eles chamam também a atenção para o fato de que, apesar do uso disseminado da testosterona pelos homens transgêneros, os dados acerca dos efeitos adversos e da segurança do seu uso por longo período são limitados. Ainda, alertam de que os relatos disponíveis sobre os efeitos da testosterona sobre o útero, mesmo em indivíduos cisgêneros, são escassos, embora sejam associados com a síndrome dos ovários policísticos e o câncer endometrial nessas mulheres. Os autores relembram que *in vitro* os androgênios podem suprimir a atividade das células endometriais, levando à atrofia endometrial.

Na seção Material e Métodos, os autores descrevem que os casos foram atendidos em cinco centros de quatro estados norte-americanos (Kansas, Florida, Washington e Ohio). Eles esclarecem que incluíram no estudo apenas indivíduos maiores de 18 anos de idade que foram submetidos a histerectomia, com ou sem ooforectomia, após a administração de testosterona por tempo variável. Assim, não limitaram o tempo de uso antes da histerectomia. O formulário de atendimento antes da cirurgia incluía as variáveis índice de massa corpórea (IMC), comorbidades, cirurgias anteriores, paridade, histórico menstrual, histórico de sangramento uterino anormal antes do início do uso de testosterona, uso anterior ou atual de estrogênio e/ou estrogênio mais progesterona e tempo, duração e dose da testosterona. Antes da histerectomia, fizeram-se ainda avaliação bioquímica, incluindo a dosagem de estradiol, testosterona total, hemograma e hematócrito, e ultrassonografia transvaginal. A ultrassonografia não foi efetuada em todos os casos. Para análise estatística, algumas variáveis foram agrupadas, e esses agrupamentos são mostrados no quadro 2.

Na seção Resultados, os autores relatam a inclusão de 94 indivíduos. Dados clínicos podem ser vistos na tabela 1. No momento da histerectomia, a idade média dos pacientes era de $30,0 \pm 8,6$ anos (amplitude de 18 a 53 anos, IC 95%: 27,8-31,3) e o IMC era de $29,6 \pm 2,3$ kg/m² (amplitude de 16,1-59,4, IC 95%: 28,1-31,1).

Título original:

Uterine pathology in transmasculine persons on testosterone: a retrospective multicenter case series

Publicado em:

American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2019;220(3):257.e1-7.

Autores:

Frances W. Grimstad, Kylie G. Fowler, Erika P. New, Cecile A. Ferrando, Robert R. Pollard, Graham Chapman, Veronica Gomez-Lobo, Meredith Gray

Comentado por:

Sebastião Freitas de Medeiros
Editor-Chefe da Revista Femina

Quadro 1. Definições e cuidados baseados no gênero

Terminologia	Definição
Transgênero	Indivíduo cuja identidade de gênero difere do sexo que lhe foi atribuído ao nascer. Pode ser abreviado como trans.
Cisgênero	Indivíduo cuja identidade de gênero é concordante com o sexo que lhe foi atribuído ao nascer.
Transmasculino	Indivíduo transmasculino é alguém cujo sexo feminino lhe foi atribuído ao nascer, mas que se identifica com o gênero masculino. Pode ser denominado também de homem transgênero.
Tratamento hormonal para afirmação do gênero	Refere-se ao uso de hormônios com o objetivo de desenvolver características sexuais secundárias concordantes com a identidade de gênero do indivíduo. No caso dos transgêneros masculinos, esse objetivo é alcançado com o uso de testosterona.
Supressão da puberdade	Uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRHα) para retardar, ou mesmo evitar, o desenvolvimento dos caracteres sexuais não desejados advindos dos eventos puberais endógenos.

Quadro 2. Variáveis agrupadas para análise estatística

Variável	Grupo	Racional
Espessura do endométrio (mm) (Ultrassom ou patologia)	< 4 mm > 4 mm	Na exclusão de câncer endometrial, a espessura endometrial < 4 mm em mulheres na pós-menopausa tem valor preditivo negativo > 99%. Não existem dados acerca da espessura endometrial em mulheres na pré-menopausa usuárias de testosterona.
Duração do uso da testosterona (anos)	0-1 < 1-2 > 2-4 > 4	A maioria dos homens transgêneros desenvolve amenorreia com 1 ano de uso de testosterona. Efeitos virilizantes máximos podem aparecer em até 2 a 5 anos.
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	< 30 > 30	A obesidade é fator reconhecido de risco para hiperplasia/câncer endometrial.

Setenta e seis (80,9%) eram nulíparas e 24 (25,5%) referiam irregularidades menstruais (síndrome dos ovários policísticos ou sangramento uterino anormal) antes do início do tratamento com testosterona.

Durante o uso da testosterona, 52 pacientes tinham documentação completa da sintomatologia ginecológica; 12 deles (23,1%) continuavam apresentando sangramentos e 30 (57,7%) queixavam-se de cólicas intermitentes. A combinação de estradiol, progesterona e testosterona foi prescrita para 13 pacientes (7 usaram testosterona com contraceptivo oral combinado, 4 com medroxiprogesterona e 3 com DIU contendo levonorgestrel). O intervalo médio entre o início do uso da testosterona e a histerectomia foi muito variável – 36,5 ± 36,6 meses (amplitude de 1 mês a 228 meses, IC 95%:29,2-44,2 meses).

Em 54 indivíduos, a testosterona foi dosada pelo menos uma vez no ano que antecedeu a histerectomia, e os níveis séricos foram de 548,6 ± 325,8 ng/dL (IC 95%: 460,8-634,6); portanto, níveis normais para o sexo masculino. Em 34 indivíduos, o estradiol foi dosado e os níveis circulantes foram de 44,1 ± 28,6 pg/mL (IC 95%: 34,1-54,1), níveis comparáveis aos encontrados na fase folicular precoce de mulheres normais.

Ao exame ultrassonográfico, 23 mulheres tinham endométrio de 4,9 ± 2,1 mm de espessura (IC 95%: 4,0-5,9)

antes da histerectomia. Esse resultado não foi associado ao tempo de uso da testosterona. Os outros aspectos endometriais mostrados na ultrassonografia são descritos na tabela 1. Após a exclusão de 13 pacientes que usaram estrogênio e/ou progesterona, os aspectos endometriais continuaram semelhantes. No exame anátomopatológico, 82 mulheres tinham endométrio de 2,0 ± 1,3 mm de espessura (IC 95%, 1,7-2,3) e 51 tinham volume uterino de 77,2g (IC 95%: 57,7-0100,6). Nas biópsias, a espessura endometrial também não foi associada ao tempo de uso de testosterona. Não houve também associação entre espessura endometrial e IMC; não houve ainda associação entre persistência do sangramento, histologia endometrial e concentrações de testosterona. Entre os pacientes que persistiram com sangramento ao longo do tratamento, os níveis de testosterona, o IMC e a idade não foram diferentes quando comparados com aqueles encontrados nos indivíduos que permaneceram em amenorreia (Tabela 1).

COMENTÁRIOS

Os resultados desse estudo mostraram haver persistência da atividade endometrial em muitos homens transgêneros durante o uso de testosterona. Mostraram ainda a predominância de endométrio proliferativo ao

Tabela 1. Comparação dos indivíduos transgêneros masculinos em uso de testosterona com sangramento persistente ou em amenorreia

Variável	n (%)
Sangramento em uso de testosterona	
Sim	12 (23,1)
Não	40 (76,9)
NR	42
Uso hormonal concomitante com testosterona	
COC	7 (50,0)
AMP	4 (28,6)
DIU-LNG	3 (21,4)
NR	81
Tipo de testosterona usada (via)	
Cipionato (intramuscular)	74 (78,7)
Cipionato (subcutâneo)	15 (16,0)
Propionato, isoproprato, decanoato, fenilpropionato (subcutâneo)	1 (11,1)
Testosterona (transdérmica)	3 (3,2)
Comorbidades	
Hipotireoidismo	11 (11,7)
Endometriose	8 (8,5)
Hipertensão arterial	6 (6,4)
Dislipidemia	6 (6,4)
Asma	6 (6,4)
Diabetes tipo II	5 (5,3)
Duração do uso de testosterona (anos)	
0-1	22 (23,4)
> 1-2	30 (31,9)
> 2-4	19 (20,2)
> 4	23 (24,5)
Classificação/patologia do endométrio	
Proliferativo	61 (64,9)
Atrófico	22 (23,4)
Secretor	4 (4,3)
Hiperplasia atípica	1 (1,1)
Pólipos/miomas	9 (9,6)
Alteração do miométrio	
Adenomiose	7 (7,4)

NR: dado não registrado; COC: contraceptivo oral combinado; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU-LNG: dispositivo intrauterino com levonorgestrel.

exame histopatológico. Essa observação foi importante e comparável com os resultados de quatro estudos anteriores incluindo 269 homens transgêneros que mostraram haver atividade endometrial em 50,1% deles. Nesses estudos os pacientes apresentavam outras alterações uterinas como pólipos, hiperplasia sem atipia (9/269) ou carcinoma endometrial (1/269).⁽¹⁻⁴⁾ Esses estudos destacaram ainda que o uso de testosterona não aumenta o risco de câncer endometrial. Os autores do estudo em análise chamam atenção para o fato de que, embora não haja nenhuma diretriz, principalmente na vigência de sangramento,^(5,6) os pacientes devem ter o endométrio monitorizado, principalmente na vigência de sangramento anormal.

Por fim, os autores destacam que não há consenso acerca da melhor conduta a ser tomada na vigência de sangramento durante o uso de testosterona nesse momento.⁽⁷⁾ Eles lembram e apontam referência indicando que os progestagênicos e os inibidores da aromatase são os medicamentos atualmente mais utilizados.⁽⁸⁾ A respeito das limitações do estudo comentado aqui, os autores destacam a dificuldade em determinar os efeitos a longo prazo da testosterona apenas com análise retrospectiva dos dados. Esse desenho não considera eventuais ajustes de doses ou troca de via de administração.

REFERÊNCIAS

- Perrone AM, Cerpolini S, Maria Salfi NC, Ceccarelli C, De Giorgi LB, Formelli G, et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FTM) transsexuals. *J Sex Med.* 2009;6(11):3193-200. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01380.x
- Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, Colau JC, Brémont-Weil C, Frydman R, et al. Histology of the genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(4):553-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.12.021
- Loverro G, Resta L, Dellino M, Edoardo DN, Cascarano MA, Loverro M, et al. Uterine and ovarian changes during testosterone administration in young female-to-male transsexuals. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(5):686-91. doi: 10.1016/j.tjog.2016.03.004
- Khalifa MA, Toyama A, Klein ME, Santiago V. Histologic features of hysterectomy specimens from female-male transgender individuals. *Int J Gynecol Pathol.* 2018 Sep 24. doi: 10.1097/PGP.0000000000000548. [Epub ahead of print].
- World Professional Association for Transgender Health [Internet]. Standards of care: for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people. 7th Version. East Dundee, IL: WPATH; 2012 [cited 2018 Mar 6]. Available from https://www.wpath.org/media/cms/Documents/SOC%20v7/Standards%20of%20Care_V7%20Full%20Book_English.pdf
- Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3869-903. doi: 10.1210/jc.2017-01658
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):197-206. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262e320
- Carswell JM, Roberts SA. Induction and maintenance of amenorrhea in transmasculine and nonbinary adolescents. *Transgend Health.* 2017;2(1):195-201. doi: 10.1089/trgh.2017.0021