


ESPORTES E DESEMPENHO NA POPULAÇÃO TRANSGÊNERO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

SPORTS AND PERFORMANCE IN THE TRANSGENDER POPULATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS


DEPORTE Y RENDIMIENTO EN LA POBLACIÓN TRANSGÉNERO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Roberto Lohn Nahon¹ 
 (Médico)

Ana Paula Simões da Silva² 
 (Médica)

Renan Muniz-Santos³ 
 (Graduando)

Rayanne Carneiro Torres de
 Novaes⁴ 
 (Graduanda)

Laura Souza Prado Lobrigati
 Pedroso⁵ 
 (Graduanda)

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Laboratório de Bioquímica das Proteínas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.
5. Centro Universitário Lusíada, Santos, SP, Brasil.

Correspondência

Roberto Lohn Nahon
 LBP – UNIRIO. Rua Dr. Xavier Sigaud, 290 - Urca, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 22290-240.
 robertonahon@gmail.com



RESUMO

Introdução: O debate sobre as regulamentações relativas à participação de transgêneros no esporte não é recente, mais ainda está em progresso. Algumas organizações esportivas são mais flexíveis nesse aspecto, enquanto outras são mais conservadoras. **Objetivo:** Mediante revisão sistemática e metanálise, este estudo resume as evidências científicas dos efeitos do tratamento hormonal de redesignação sexual nas medidas de força muscular, hematócritos e hemoglobina, parâmetros que parecem estar ligados ao desempenho esportivo. **Métodos:** Foram realizadas buscas eletrônicas de artigos publicados antes de 20 de novembro de 2020 incluídos em três bancos de dados (PubMed, SciELO e Lilacs), sem restrição de tempo ou idioma, sendo usados os descritores “transgender”, “gender dysphoria”, “strength”, “hematocrit” e “hemoglobin”. A sistematização PRISMA foi usada para a elaboração desta revisão, enquanto a metanálise foi realizada para evidenciar matematicamente os resultados. A metanálise foi realizada com o modelo de efeito aleatório para encontrar o efeito combinado estimado do tratamento hormonal de redesignação sexual sobre os parâmetros analisados. **Resultados:** A busca eletrônica recuperou 21 artigos elegíveis. O tratamento hormonal de redesignação sexual influenciou os três parâmetros analisados em quase todos os estudos. No geral, houve um aumento significativo da força muscular nos homens trans (FtMs) no grupo de músculos analisado: +17,7% (intervalo de confiança [IC] de 95% 14,9; 20,6). Nas mulheres trans (MtFs) os resultados da análise da força muscular foram mais controversos, mas o efeito de estimativa agrupado mostrou uma diminuição: -3,6% (intervalo de confiança [IC] de 95% 6,6; -0,6). **Conclusão:** Força muscular, hematócritos e hemoglobina tiveram níveis alterados em resposta ao tratamento hormonal de redesignação sexual tanto em FtMs quanto em MtFs. No entanto, há escassez de estudos que comparem os indivíduos transgênero com a população do mesmo gênero desejado. Esses estudos são necessários para melhor definir as regras da participação de transgêneros nos esportes olímpicos. **Nível de Evidência I; Revisão Sistemática e Metanálise.**

Descritores: Medicina do esporte; Transgênero; Desempenho esportivo.

ABSTRACT

Introduction: The debate surrounding the regulations on the participation of transgender individuals in sports is not recent, but it is still ongoing. Some sports organizations are more flexible in this regard, while others are more conservative. **Objective:** Through a systematic review and meta-analysis, this study summarizes the scientific evidence of the effects of cross-sex hormone therapy on muscle strength, hematocrit, and hemoglobin measurements, parameters that seem to be linked to sports performance. **Methods:** We conducted electronic searches for manuscripts published before November 20th, 2020. Studies published in three different databases (PubMed, SciELO, and Lilacs) were included, without any time or language restriction, and using keywords such as “transgender”, “gender dysphoria”, “strength”, “hematocrit”, and “hemoglobin”. The PRISMA systematization was used for the elaboration of this review, while a meta-analysis was conducted to mathematically evidence the results. The meta-analysis was performed using the random effect model, to find the pooled estimate effect of cross-sex hormone therapy on the parameters analyzed. **Results:** The electronic search retrieved 21 articles that were eligible for inclusion. Cross-sex hormone therapy influenced the three parameters analyzed in almost all the studies. Overall, there was a significant increase in muscle strength in female-to-males (FtMs), per muscle group analyzed: +17.7% (95% confidence interval [CI] 14.9;20.6). In male-to-females (MtFs) the results of the muscle strength analysis were more controversial, but the pooled estimate effect showed a decrease: -3.6% (95% confidence interval [CI] -6.6; -0.6). **Conclusion:** Muscle strength, hematocrit, and hemoglobin were altered as a result of cross-sex hormone therapy in both FtMs and MtFs. However, there was a lack of studies comparing the transgender individuals to the population of the same desired gender. Such studies are needed, to better infer rules for the participation of transgender athletes in Olympic sports. **Level of Evidence I; Systematic Review and Meta-analysis.**

Keywords: Sports medicine; Transgender; Athletic performance.

RESUMEN

Introducción: El debate sobre las regulaciones relativas a la participación de las personas transgénero en el deporte no es reciente. Algunas organizaciones deportivas son más flexibles, mientras que otras, más conservadoras. Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo resumir la evidencia científica sobre los efectos de la terapia hormonal cruzada en la fuerza muscular, hematocrito, y hemoglobina, parámetros que parecen estar vinculados al rendimiento deportivo, mediante revisión sistemática y metanálisis. Métodos: Realizamos búsquedas electrónicas de manuscritos publicados antes del 20 de noviembre de 2020. Se incluyeron estudios publicados en tres bases de datos (PubMed, SciELO y Lilacs) sin restricción de tiempo o lenguaje. Se utilizaron palabras clave como "transgénero", "disforia de género", "fuerza", "hematocrito" y "hemoglobina". Para la elaboración de esta revisión se utilizó la sistematización PRISMA, mientras que se realizó un metanálisis para evidenciar matemáticamente los resultados. El metanálisis se realizó utilizando el modelo de efecto aleatorio, para encontrar el efecto de estimación agrupado de la terapia hormonal cruzada en los parámetros analizados. Resultados: La búsqueda electrónica incluyó 21 artículos. La terapia hormonal cruzada influyó en los tres parámetros analizados en casi todos los estudios. En general, hubo un aumento significativo en la fuerza muscular en hombres trans (FtMs), por grupo muscular analizado: +17.7% (95% intervalo de confianza [CI] 14.9;20.6). En mujeres trans (MTFs) los resultados en el análisis de fuerza muscular fueron más controvertidos, pero el efecto de estimación agrupado mostró una disminución: -3.6% (95% intervalo de confianza [CI] -6.6; -0.6). Conclusión: Fuerza muscular, hematocrito, y hemoglobina han cambiado sus niveles en respuesta a la terapia hormonal cruzada en hombres trans y mujeres trans. Sin embargo, encontramos una falta de estudios que compararan a las personas transgénero con la población del mismo género deseado, lo que sería necesario para inferir mejor las reglas sobre la participación de los transexuales en los deportes olímpicos. Nivel de Evidencia I; Revisión sistemática y Metanálisis.

Descriptor: Medicina deportiva; Personas Transgénero; Rendimiento atlético.

DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1517-8692202127062021_0054

Artigo recebido em 26/03/2021 aprovado em 11/06/2021

INTRODUÇÃO

A universalidade do esporte e sua importância como fenômeno social e cultural o coloca como eixo das discussões pertinentes ao longo de sua evolução e lugar em nossa sociedade. As principais competições entre atletas altamente treinados podem cativar e inspirar muitas pessoas nas disputas com regras justas.^{1,2} Contudo, justiça é um conceito subjetivo com limites maleáveis que podem mudar com o tempo, com frequência seguindo demandas sociais e questões científicas.³

Sexo pode ser definido como um estado biológico específico, objetivo, notadamente sexo genético, cromossômico, gonadal, hormonal e fenotípico (incluindo genital), cada um dos quais tem uma forma característica.⁴ Os transtornos do desenvolvimento sexual são entendidos como um grande grupo de condições congênitas que afetam a determinação e/ou diferenciação do sexo humano, por exemplo, a síndrome de Klinefelter.^{4,5} Por outro lado, gênero é um construto social subjetivo, maleável e auto-identificado que define o papel e a orientação de gênero de uma pessoa.⁶

Até 2018 havia uma classificação médica para a identificação do gênero oposto, conhecida como disforia de gênero.⁶ Hoje em dia, desde que a Assembleia Mundial da Saúde aprovou a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde-11 (CID-11) em 2019, ser transgénero não é mais classificado como transtorno mental. A nomenclatura transgénero foi mantida, como homem transgénero (FtMs) para os indivíduos de sexo feminino designado ao nascer que se identificam com o gênero masculino e como mulher transgénero (MTFs) para os indivíduos de sexo masculino no nascimento que se identificam com o gênero feminino.⁶⁻⁹

O fato de um indivíduo se identificar como transgénero não implica que deseje atendimento médico ou tratamento. No entanto, do ponto de vista médico, os tratamentos hormonais, como o tratamento hormonal de redesignação sexual (THRS) e as cirurgias são geralmente relacionados com as características fenotípicas do gênero desejado. Esses tratamentos, à semelhança de outros na medicina, têm efeitos secundários, riscos e, de modo ideal, devem ter acompanhamento multidisciplinar.^{10,11}

Na maioria dos esportes competitivos, encontramos duas categorias: masculina e feminina. Sua classificação pareceu coerente, visto que, por exemplo, os resultados masculinos nos 100 metros, natação e levantamento de peso, têm valores de desempenho significativamente

superiores aos femininos.¹²⁻¹⁴ Isso pode ser atribuído a algumas características fenotípicas como a estatura.¹⁵ Em parte, essas e outras diferenças entre homens e mulheres podem ser explicadas pelo fato de que, depois da puberdade, os homens produzem 20 vezes mais testosterona do que as mulheres.^{16,17} Existem alguns esportes em que essa mudança notável da testosterona circulante pós-puberdade amplia o desempenho dos homens, aumentando a massa e a força muscular e os níveis de hemoglobina; são exemplos o levantamento de peso e a maratona, respectivamente.¹⁸ Contudo, essa regra não previa espaço para MtFs, por exemplo, que poderiam, por um lado, ter desvantagem competitiva com a categoria de origem e, por outro, ter vantagem indevida quanto à categoria de destino, ou no caso dos FtMs, o oposto.¹⁹

Em outubro de 2003, a Comissão Médica do Comitê Olímpico Internacional (COI) estabeleceu a primeira política para inclusão de atletas transgénero nos Jogos Olímpicos, o Consenso de Estocolmo. Esse consenso permitiu que MtFs que se submetem ao tratamento hormonal de redesignação sexual antes da puberdade competissem na categoria feminina e FtMs que haviam feito a transição antes da puberdade competissem na categoria masculina.¹⁹ A International Association of Athletic Federations (IAAF) declarou, em 2011, endossada pelo COI em 2012, uma regra para mulheres hiperandrogênicas. Em 2015, o COI afirmou que FtMs podem competir na categoria masculina sem restrições, enquanto MtFs devem ter níveis de testosterona abaixo de 10 nmol/l por pelo menos 12 meses antes da competição.²⁰⁻²² Como exemplo do dinamismo desse tema, a própria IAAF por sua vez, em 2019, afirmou que os níveis de testosterona deveriam ficar abaixo de 5 nmol/l por 12 meses e que sua equipe médica especializada faria uma revisão abrangente do atendimento ao atleta e tratamento médico após a redesignação do sexo.²³

É amplamente entendido que em competições esportivas de elite, a capacidade física é um trunfo importante para o desempenho do atleta e, conseqüentemente, para suas conquistas e destaque.²⁴ porém, não há dados essenciais sobre a magnitude da mudança dos indicadores de desempenho com THRS.

Compreender os efeitos do desempenho de pessoa trans sobre a competição de um determinado esporte é uma questão delicada, que até hoje não tem resposta que garanta uma disputa justa, segura e significativa

e, ao mesmo tempo, proteja o direito desse indivíduo de participar da inclusão universal do esporte.^{25,26} Nesse contexto, esta revisão pode ser útil para impulsionar a evolução dos critérios que determinam a participação de atletas transgênero em esportes de elite. Portanto, o objetivo do presente estudo de revisão foi pesquisar a influência do THRS sobre a capacidade física e, em decorrência, sobre o desempenho dos atletas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Analizamos um total de 795 artigos recuperados de três bancos de dados: PubMed, SciELO e Lilacs. Cinco estudos foram coletados a partir das referências desses estudos.

Estratégia de busca e seleção de estudos

Depois de discussão com uma equipe de ortopedistas, psiquiatras, médicos do esporte, fisioterapeutas, psicólogos e estudantes de medicina, a busca foi realizada utilizando os seguintes descritores: "transgender", "transsexual", "strength", "force", "power", "sport", "performance", "endurance", "muscle", "physiology", "complete blood count", "full blood count" e "hemoglobin". A pesquisa selecionou artigos publicados antes de 20 de novembro de 2020. Além disso, os autores realizaram uma busca nas referências dos estudos incluídos.

Crítérios de inclusão e exclusão

Incluímos estudos que: 1) eram prospectivos ou retrospectivos e mostraram valores pré e pós-tratamento ou alterações absolutas ou relativas; 2) avaliou os efeitos do tratamento hormonal de redesignação sexual sobre a força, ou hemoglobina ou hematócrito. Não consideramos nesta revisão: diretrizes, relatos de caso, comentários, editoriais, cartas ao editor. Com relação aos indivíduos, consideramos os transgêneros MtFs (mulher transgênero) e FtMs (homem transgênero). Não houve limitação de idade, nível de desempenho esportivo, data de publicação ou idioma do artigo original. Incluímos só estudos com participantes saudáveis e livres de doenças agudas ou crônicas.

Extração de dados

A extração de dados incluiu: 1) características gerais do estudo (autores, ano de publicação e país); 2) dados sobre a população do estudo (tamanho da amostra, transgênero MtFs, FtMs e idade); 3) método de avaliação da força muscular; 4) medicações usadas no tratamento e 5)

médias e desvios-padrão de pré e pós-medicações ou escores de mudança absoluta ou relativa. Entramos em contato com os respectivos autores nos casos de falta de alguma informação.

Avaliação de risco de viés

A qualidade dos artigos foi analisada por meio da escala PEDro15, empregada em estudos semelhantes. Essa escala consiste em analisar, por meio de 11 itens, duas características relacionadas com a qualidade dos artigos, a validade interna e se o artigo apresenta informações estatísticas suficientes que o tornam compreensível. Os escores da escala variam de 0 a 10 (o primeiro item da lista não é contado) e os estudos com escore maior que cinco são considerados de alta qualidade. Analisamos o risco de viés usando os seguintes critérios: geração de sequência aleatória (viés de seleção), ocultação de alocação (viés de seleção), código cego para participantes e profissionais (viés de desempenho), código cego de avaliação de desfecho (viés de detecção) e relatos de desfecho seletivo (viés de relato). Dois autores independentes analisaram simultaneamente os resultados da avaliação de risco de viés.

Análise estatística

As análises de dados agrupados para calcular os tamanhos de efeito foram realizadas com um modelo de efeitos aleatórios, e os dados foram relatados como diferença média com intervalo de confiança de 95%. Os escores de mudança foram calculados como a porcentagem das diferenças médias entre as pré e pós-medicações. Apenas os estudos que mostraram os resultados em termos de média + DP foram incluídos na metanálise. Com relação às medidas de força, se um artigo mediu a força de mais de um grupo muscular, consideramos cada achado separadamente para a análise.

RESULTADOS

Encontramos um total de 795 artigos em três bases de dados (PubMed, SciELO, Lilacs), aplicando os critérios de extração. Depois da triagem de resumos e/ou do texto completo, um total de 21 artigos (2,6%) foi elegível para análise, considerando os critérios de inclusão (Figura 1). Dentre os 21 artigos, cinco (23,8%) analisaram os efeitos do tratamento hormonal de redesignação sexual nas medidas de força muscular e 17 (80,9%) analisaram os efeitos nos níveis de hemoglobina e/ou hematócrito, como mostra a Tabela 1.

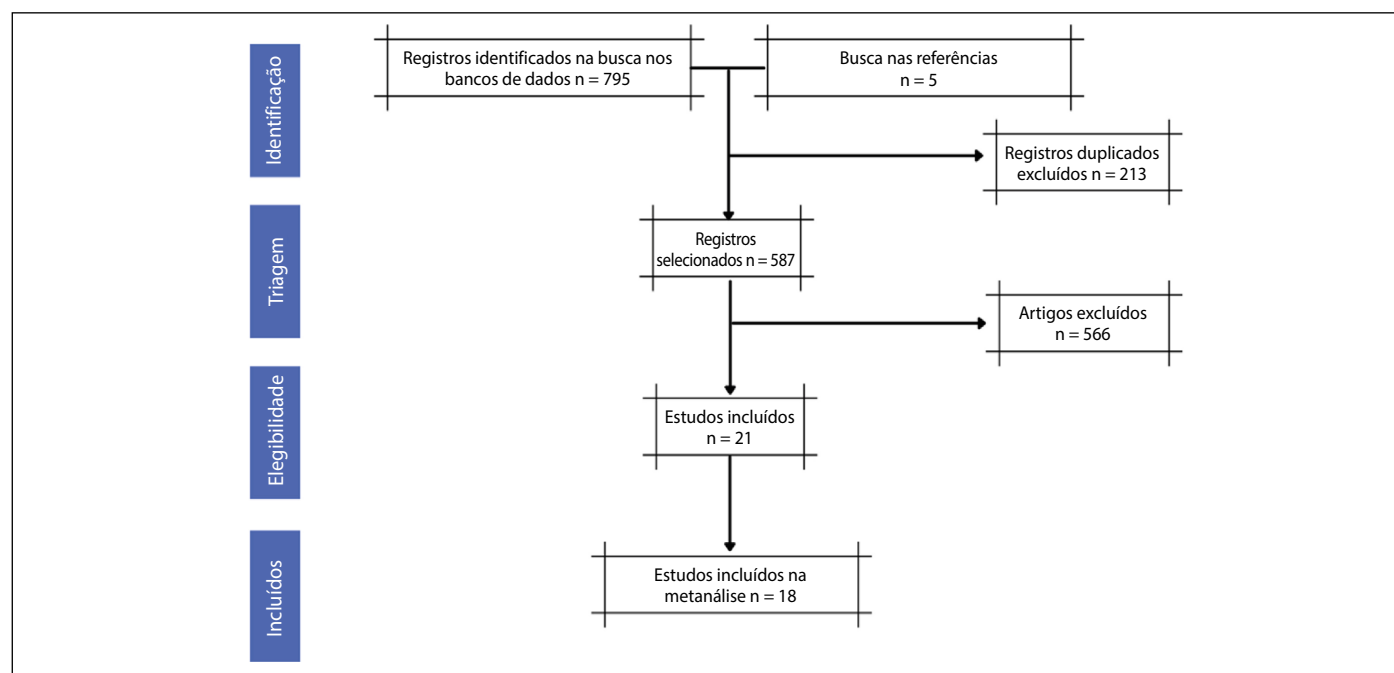


Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos.

Tabela 1. Extração de dados dos estudos incluídos.

Ano	Desenho	Participantes	País	Medicações e via de administração	Níveis de T no final (média)	Avaliação	Acompanhamento	Resultados e conclusão*
E Van Caenegem <i>et al.</i> , 2015 ³⁸	Prospectivo	n = 23 FtMs 27 ± 9 anos	Noruega e Bélgica	Undecanoato de T 1.000 mg (às vezes precedido por progestogênios)	FtMs: 21,8 nmol/l	Força de preensão	12 meses	Aumento da força de preensão
M Scharff <i>et al.</i> , 2019 ³⁹	Prospectivo	n = 278 FtMs 23 (20-30) anos n = 249 MtFs 28 (23-40) anos	Noruega, Bélgica e Holanda	FtMs: T gel (50 mg), ésteres de T (250 mg, IM) ou undecanoato de T (1.000 mg, IM). MtFs: CPA 50 mg em combinação com 2 a 4 mg de valerato de estradiol oral ou 100 µg/24 horas de adesivo de estradiol.	FtMs: 22 nmol/l MtFs: 0,6 nmol/l	Força de preensão	12 meses	Aumento da força de preensão em FtMs e diminuição em MtFs
E Van Caenegem <i>et al.</i> , 2015 ⁴⁰	Prospectivo	n = 49 FtMs 33 ± 12 anos	Noruega e Bélgica	Valerato de estradiol 4 mg ou estradiol transdérmico 100 mg com CPA 50 mg.	MtFs: 0,5 nmol/l	Força de preensão	12/24 meses	Redução da força de preensão em MtFs
LJW Tack <i>et al.</i> , 2018 ⁴¹	Prospectivo	n = 44 FtMs 16,2 ± 1,05 anos n = 21 MtFs 16,3 ± 1,2 anos	Bélgica	FtMs: L 5-10 mg MtFs: CPA 50 mg	FtMs: 8,8 nmol/l MtFs: 0,8 nmol/l	Força de preensão	FtMs:11,6 meses MtFs:10,6 meses	Aumento em FtMs e nenhuma diferença em MtFs
A Wiilk <i>et al.</i> , 2020 ⁴²	Prospectivo	n = 12 FtMs 25 anos n = 11 MtFs 27 anos	Suécia	Antagonista de GnRH com FtMs: Undecanoato de T 1.000 mg, IM. MtFs: Estradiol transdérmico (1-2 mg em gel ou adesivo de 100-200 mg), via oral (4-8 mg), ou IM (80 mg)	Mostrado em gráfico	Força do extensor e flexor do joelho	12 meses	Aumento em FtMs e nenhuma diferença em MtFs
A. Muller <i>et al.</i> , 2010 ⁴³	Prospectivo	n = 45 FtMs 30,4 ± 9,1 anos	Alemanha	Undecanoato de T 1.000 mg, IM	FtMs: 22,6 nmol/l	Hb e Hct	12, 24 meses	Aumento de Hb e Hct
JW Jacobelt <i>et al.</i> , 2007 ⁴⁴	Prospectivo	n = 12 FtMs 33 ± 6 anos	Alemanha e Holanda	Undecanoato de T 1.000 mg, IM	FtMs: 19,1 nmol/l	Hb e Hct	12 meses	Aumento de Hb e Hct
JD Fernandes <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁵	Retrospectivo	n = 19 FtMs (basal) e 10 FtMs (final) 22,1 ± 6,9 anos	Estados Unidos	T, IM (11 mg/dia)	Não mostrado	Hb e Hct	3-6, 6-18 meses	Aumento de Hb e Hct
JW Jacobelt <i>et al.</i> , 2009 ⁴⁶	Prospectivo	n = 17 FtMs 34 ± 7 anos	Alemanha e Holanda	Undecanoato de T 1.000 mg, IM	FtMs: 21,1 nmol/l	Hb e Hct	6, 12, 18, 24, 30, 36 meses	Aumento de Hb e Hct
R Abdala <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁷	Retrospectivo	n = 30 FtMs 27 anos	Argentina	Undecanoato de T 1.000 mg ou enantato de T 250 mg ou gel à 1% (5 g)	FtMs: 22,1 nmol/l	Hb e Hct	6-12 meses	Aumento de Hb e Hct
LJW Tack <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁸	Retrospectivo	n = 37 FtMs 15,8 anos	Bélgica	Monoterapia com L em todos os participantes, seguida por L + ésteres de T (50-125 mg) em um subconjunto deles (n = 25)	FtMs: 19,5 nmol/l	Hb e Hct	6, 12, 18, 24 meses	Aumento de Hb e Hct
IE Stoffers <i>et al.</i> , 2019 ⁴⁹	Retrospectivo	n = 62 FtMs (basal) e 15 FtMs (final) 16,5 anos	Holanda	GnRHa seguido por ésteres de T (250 mg)	FtMs: 13,9 nmol/l	Hb e Hct	6, 12, 24 meses	Aumento de Hb e Hct
J Jarin <i>et al.</i> , 2017 ⁵⁰	Retrospectivo	FtMs: n = 52 para Hct e 41 para Hb (basal) n = 40 para Hct e Hb (final) 16 anos MtFs: n = 13 para Hct e Hb (basal) n = 12 para Hct e 13 para Hb (final) 18 anos	Estados Unidos	FtMs: T subcutânea em dose de 25-100 mg MtFs: Estrogênio oral 1-8 mg ou IM 20-80 mg ou transdérmico 0,025-0,200 mg com ou sem espironolactona (50-200 mg)	FtMs: 14,7 nmol/l MtFs: 6,9 nmol/l	Hb e Hct	1-3, 4-6, 6+ meses	FtMs: Aumento de Hb e Hct MtFs: Nenhuma diferença em Hb e Hct
K Wierckx <i>et al.</i> , 2014 ⁵¹	Prospectivo	n = 53 FtMs Gante (27) 27,3 ± 8,5 anos Oslo (26) 21,7 ± 5,1 anos n = 53 MtFs Gante (47) 31,7 ± 14,8 anos Oslo (6) 19,3 ± 2,4 anos	Bélgica, Noruega e Itália	FtMs: Undecanoato de T 1.000 mg, IM MtFs: 50 mg de CPA com 4 mg de valerato de estradiol ou 100 µg/24 horas transdérmico, adesivo de 17-β estradiol	FtMs: 20,7 nmol/l MtFs: 0,4 nmol/l (oral) 0,5 nmol/l (transdérmico)	Hct	12 meses	FtMs: Aumento do Hct MtFs: Redução do Hct

J Olson-Kennedy <i>et al.</i> , 2018 ⁵²	Prospectivo	n = 34 FtMs 18 anos	Estados Unidos	FtMs: Cipionato de T, SC. Dois com GnRHa concomitante MtFs: 17 β estradiol (oral 1-6 mg ou injetável 20-30 mg) com ou sem espironolactona (oral 100-200 mg) ou um análogo de GnRH e, em alguns casos, adição de progesterona.	FtMs 18,5 nmol/l MtFs 5,9 nmol/l	Hb	24 meses	FtMs: Aumento da Hb MtFs: Redução da Hb
JA SoRelle <i>et al.</i> , 2018 ⁵³	Retrospectivo	n = 56 FtMs (basal) n = 81 para Hb e 80 para Hct (final) 30 anos n = 73 MtFs (basal) n = 105 para Hb e Hct (final) 33 anos	Estados Unidos	FtMs: Injeções de T, variando de 35 a 300 mg MtFs: Estradiol 2-8 mg oral, com ou sem espironolactona	FtMs: 22,3 nmol/l MtFs: 1,9 nmol/l	Hb e Hct	6+ meses	FtMs: Aumento de Hb e Hct MtFs: Redução de Hb e Hct
R Vita <i>et al.</i> , 2018 ¹⁰	Retrospectivo	n = 11 FtMs 25,1 + 3,7 anos n = 21 MtFs 25,2 + 7 anos	Itália	FtMs: Enantato ou undecanoato de T MtFs: Valerato de estradiol (2-6 mg/dia) com ou sem CPA (50-100 mg/dia). Três pacientes receberam progesterona.	FtMs: 17 nmol/l MtFs: 1,1 nmol/l	Hb e Hct	30 meses (média)	FtMs: Aumento de Hb e Hct MtFs: Redução de Hb e Hct
A Wiik <i>et al.</i> , 2020 ⁴²	Prospectivo	n = 12 FtMs 25 + 5 anos n = 11 MtFs 27 + 4 anos	Suécia	Antagonista de GnRH com FtMs: Undecanoato de T 1000 mg, IM MtFs: Estradiol transdérmico (1-2 mg em gel ou 100-200 mg em adesivo), oral (4-8 mg) ou IM (80 mg)	Mostrado em gráfico	Hb	12 meses	FtMs: Aumento da Hb MtFs: Redução da Hb
A Mueller <i>et al.</i> , 2007 ⁵⁴	Prospectivo	n = 35 FtMs 29,6 + 8,9 anos	Alemanha	Undecanoato de T 1.000 mg, IM	FtMs: 27,5 nmol/l	Hb e Hct	12 meses	Aumento de Hb e Hct
P Chandra <i>et al.</i> , 2010 ⁵⁵	Prospectivo	n = 12 FtMs 29 + 9 anos	Estados Unidos	Ésteres, cipionato ou enantato de T	FtMs: 34,6 nmol/l	Hct	12 meses	Aumento do Hct
C. Pelusi <i>et al.</i> , 2014 ⁵⁶	Prospectivo	n = 45 FtMs 23,5 anos	Itália	T em gel ou undecanoato ou ésteres de T	FtMs: 20,5 nmol/l (gel); 25,7 nmol/l (ésteres); 21,3 nmol/l (undecanoato)	Hb e Hct	12 meses	Aumento de Hb e Hct
LJW Tack <i>et al.</i> , 2017 ⁵⁷	Retrospectivo	n = 27 MtFs 16,5 anos	Bélgica	Monoterapia com CPA (50 mg) por pelo menos 6 meses e, a seguir, doses incrementais de estrogênio	MtFs: 5,82 nmol/l	Hb e Hct	24 meses	Redução de Hb e Hct

n = número de participantes; FtMs = Mulher-para-homem (homens trans); MtFs = Homem-para-mulher (mulheres trans); T = testosterona; CPA: acetato de ciproterona; GnRHa = hormônio liberador de gonadotrofina; Hb = Hemoglobina; Hct = Hematócrito, L = Linestrenol.

Participantes e medicamentos

Um total de 533 MtFs e 963 FtMs participou dos estudos incluídos. O tratamento de MtFs consistiu em acetato de ciproterona (CPA), ou espironolactona, ou antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHa) isolado ou em combinação com estradiol transdérmico (adesivo ou gel) ou oral (valerato de estradiol) ou intramuscular (polifosfato de estrogênio). Os FtMs usaram undecanoato de testosterona (UT), cipionato de testosterona, ésteres de testosterona, gel de testosterona, adesivo de testosterona ou linestrenol (L). Em alguns estudos, homens trans também usaram GnRHa ou progestinas.

Mudanças nas medidas de força

Verificamos um total de cinco estudos sobre os efeitos do tratamento hormonal de redesignação sexual nas medidas de força, quatro deles (80%) em MtFs e quatro (80%) em FtMs. Entre esses estudos, um deles (20%) mediu a força muscular dos membros inferiores (força extensora e flexora do joelho) e quatro estudos (80%) mediram a força de preensão, conforme mostra a Tabela 1.

Todos os estudos em FtMs mostraram um aumento da força, e o aumento médio foi de $16,4 \pm 5,0\%$ por grupo muscular analisado. O efeito da estimativa

combinada das mudanças nas medidas de força no final das pesquisas foi de +17,73% (intervalo de confiança [IC] de 95% 14,9; 20,6) (Figura 2).

De quatro estudos sobre MtFs, dois deles (50%) não mostraram nenhuma diferença entre as medidas pós e pré-tratamento, mas em um desses estudos (LJW Tack, 2018), esperava-se um aumento nas medidas de força por causa da idade dos participantes; portanto, o resultado pode ser interpretado como diminuição nos níveis de força. O efeito da estimativa combinada das mudanças nas medidas de força no final das pesquisas foi de -3,63% (intervalo de confiança [IC] de 95% -6,6; -0,6) (Figura 3). Entre os dois estudos (50%) que mostraram uma diminuição das medidas de força, a diminuição média foi de $6,9 \pm 3,7\%$.

Alterações dos níveis de hemoglobina e hematócrito

Entre os 17 artigos que se referem aos efeitos do tratamento hormonal de redesignação sexual sobre os níveis de hemoglobina e/ou hematócrito, encontramos sete estudos (41,2%) com MtFs, seis (35,3%) para análise de hemoglobina e cinco (29,4%) para análise de hematócrito. Entre esses 17 artigos, encontramos 16 estudos (94,1%) com FtMs, 14 (82,4%) estudos com análise de hemoglobina e 13 (76,5%) para análise de hematócrito, conforme mostra a Tabela 1.

Cinco de seis estudos com MtFs (83,3%) mostraram diminuição, enquanto um estudo (16,7%) não mostrou diferença nos níveis de hemoglobina desde o basal. Entre os estudos que mostraram redução dos níveis de hemoglobina, a redução média foi de $9 \pm 1\%$ ($-1,24$ a $-1,57$ g/dl). Além disso, quatro dos cinco estudos (80%) com MtFs mostraram redução, enquanto um (20%) não mostrou diferença na medição de hematócrito, e a redução média foi de $8,2 \pm 1,4\%$ ($3,2$ a $4,7\%$). O efeito da estimativa combinada de alterações de hemoglobina e hematócrito no final das pesquisas foi $-1,34$ g/dl (intervalo de confiança [IC] de 95% 1,59; -1,10) e $-3,62\%$ (intervalo de confiança [IC] de 95% -4,23; -3,02) (Figuras 4 e 5).

Todos os estudos com FtMs mostraram aumento nos níveis de hemoglobina e hematócrito, e o aumento médio no final das pesquisas foi de $12,2 \pm 3,7\%$ ($0,4$ a $2,5$ g/dL) e $11,35 \pm 3,2\%$ ($3,3$ a $6,9\%$), respectivamente. O efeito da estimativa combinada das alterações de hemoglobina no final das pesquisas foi $+1,83$ g/dl (intervalo de confiança [IC] de 95% 1,56; 2,11) (Figura 6), e quando se trata de alterações do hematócrito, o efeito da estimativa combinada foi $+4,82\%$ (intervalo de confiança [IC] de 95% 3,99; 5,65) (Figura 7). Depois de apenas 12 meses de THRS em FtMs, o efeito estimado combinado para hemoglobina e hematócrito foi de $+1,37$ g/dl (intervalo de confiança [CI] de 95% 1,08; 2,11) e de $+4,13\%$ (intervalo de confiança [CI] de 95% 3,09; 5,17) (Figuras 8 e 9).

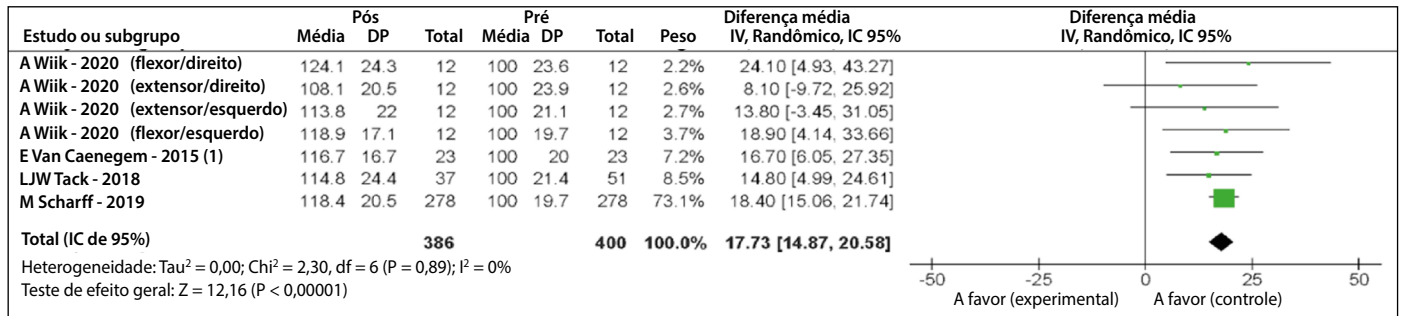


Figura 2. Medições de força em FtMs (aproximadamente 12 meses em THRS).[#]

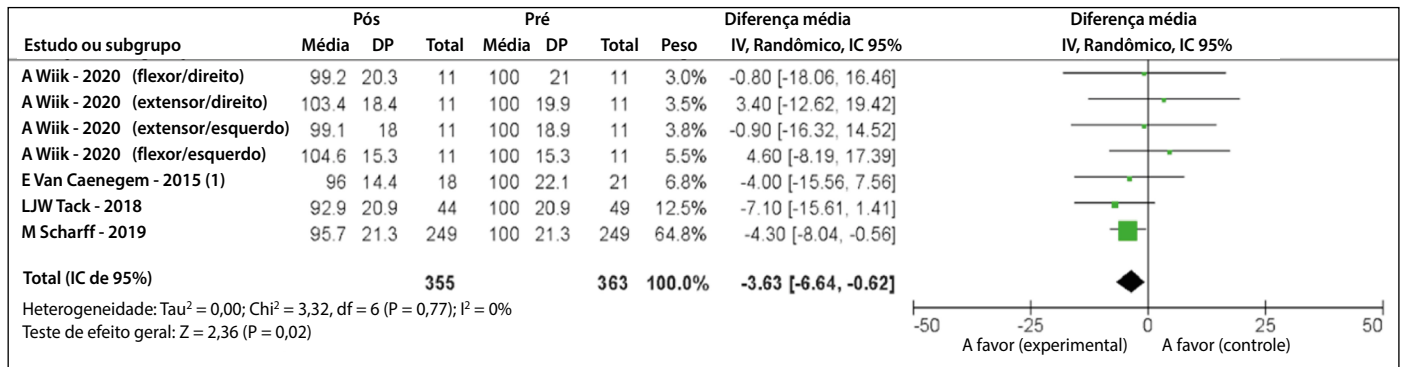


Figura 3. Medidas de força em MtFs (aproximadamente 12 meses em THRS).

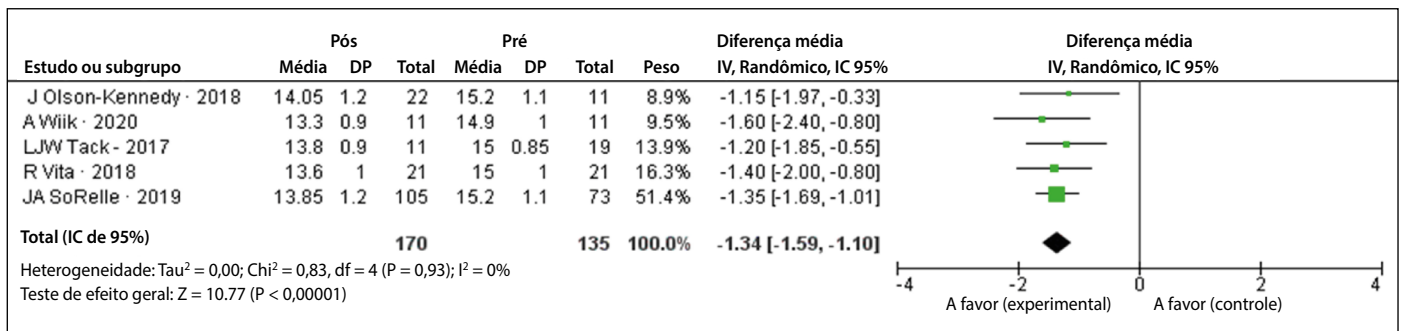


Figura 4. Níveis de hemoglobina no final dos estudos em MtFs; todas as medições além de seis meses.

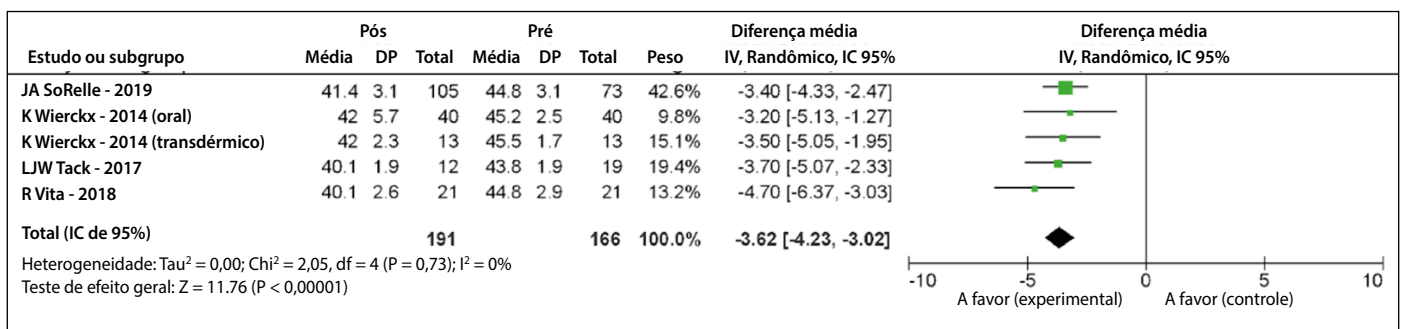


Figura 5. Níveis de hematócrito no final dos estudos em MtFs; todas as medições além de seis meses.

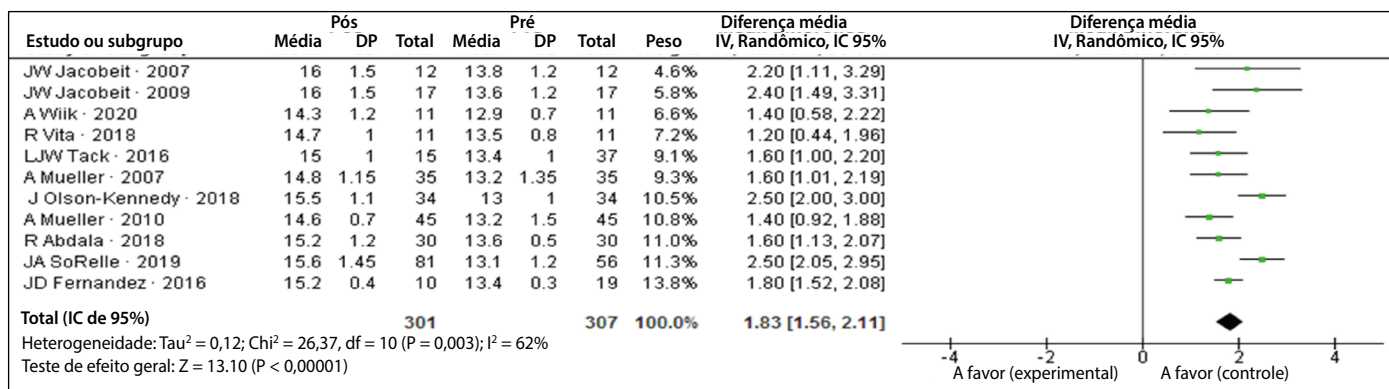


Figura 6. Níveis de hemoglobina no final dos estudos em FtMs, todas as medições além de seis meses.

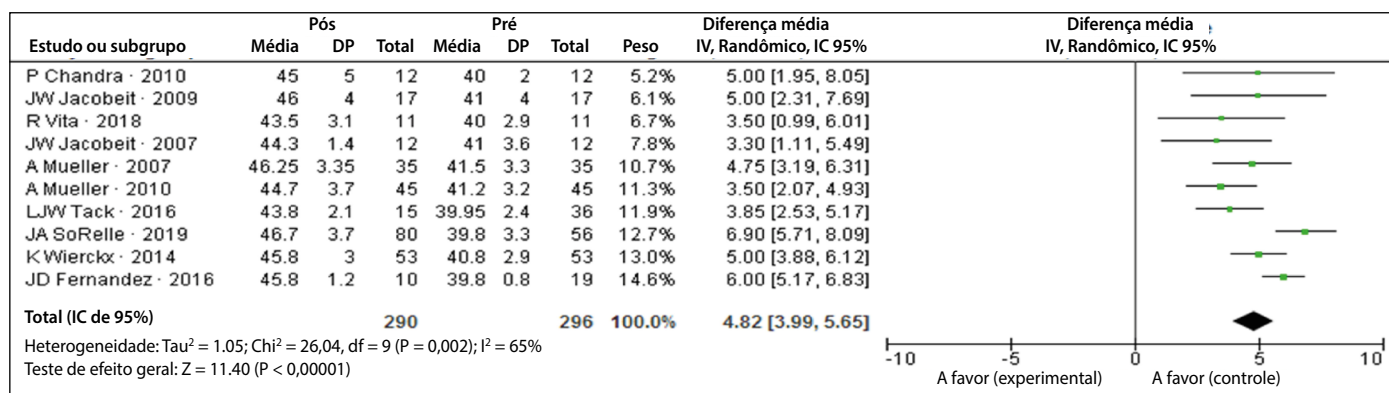


Figura 7. Níveis de hematócrito no final dos estudos em FtMs, todas as medições além de seis meses.

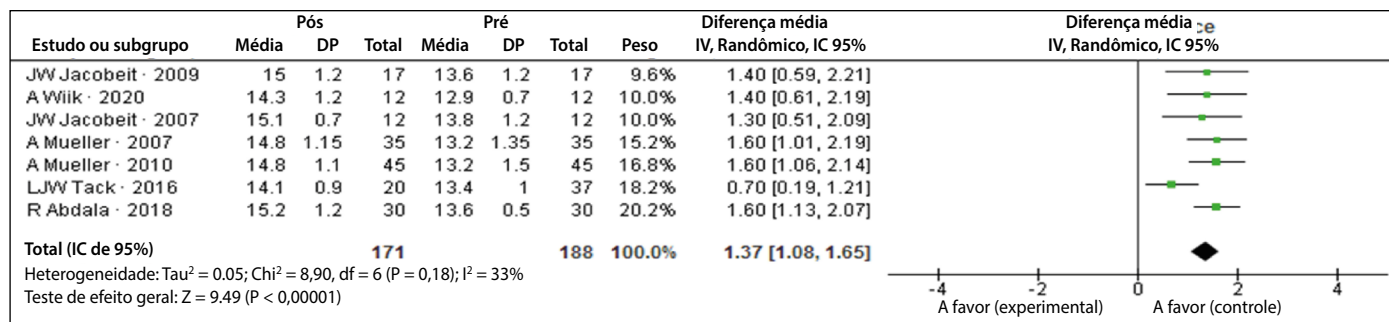


Figura 8. Níveis de hemoglobina aos 12 meses em FtMs.

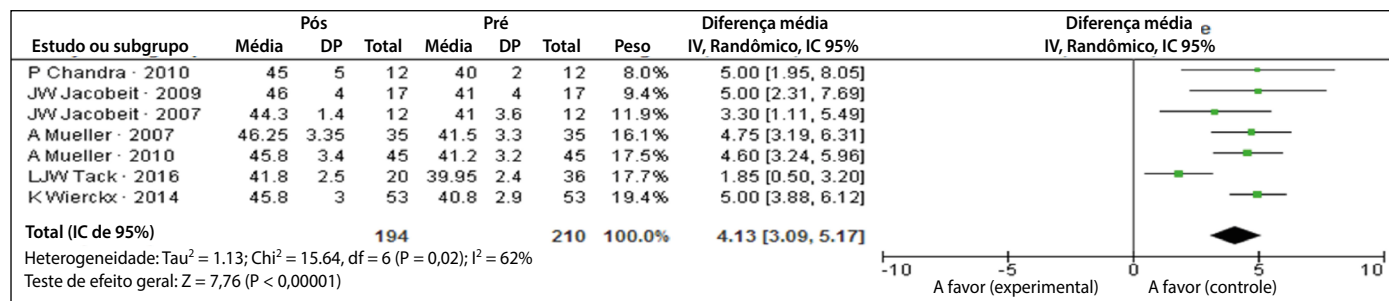


Figura 9. Níveis de hematócrito aos 12 meses em FtMs.

DISCUSSÃO

Depois de revisão sistemática e metanálise focada nos efeitos do THRS sobre as medidas de força (preensão, flexor do joelho e extensor do joelho) e os níveis de hematócrito/hemoglobina em FtMs e MtFs, encontramos uma diferença significativa nessas medições com administração ou supressão de T. A administração de T (FtMs) foi correlacionada com um aumento da força, hemoglobina e das medidas de hematócrito, enquanto a supressão de T (MtFs) foi correlacionada com diminuição. Concordamos que a privação de T poderia reverter seu efeito prévio

da exposição sobre a força muscular,²⁷ enquanto a administração de T pode aumentar esse parâmetro,²⁸ e que eles parecem estar ligados ao desempenho esportivo,¹⁸ como descrito abaixo.

Força

O papel da testosterona no tecido muscular é amplamente estudado, e sua ação estimulante do aumento da síntese proteica muscular²⁹ e da força muscular também foi descrita. A força pode melhorar o desempenho atlético em alguns esportes, como levantamento de peso e eventos de atletismo.³⁰

Em nossa revisão, todos os estudos com FtMs mostraram aumento das medidas de força muscular depois do tratamento e, conseqüentemente, a metanálise mostrou um aumento do efeito da estimativa combinada. Esse achado está de acordo com uma metanálise que analisou os efeitos da terapia de reposição de testosterona em homens idosos usando apenas estudos duplo-randomizados e constatou aumento da força muscular,³¹ enquanto um artigo de revisão clínica³² verificou que estudos anteriores “mostram que a reposição de andrógeno em homens com mais idade aumenta os músculos e reduz a massa gorda a um grau baixo, mas até agora não melhorou a força muscular”.

Quando se trata de MtFs, os resultados foram mais controversos. Entre os quatro estudos analisados, dois (50%) não mostraram diferença na força muscular entre as medidas pós e pré-tratamento, enquanto os outros dois estudos (50%) mostraram diminuição dessas medidas. Vale ressaltar que os dois estudos com MtFs que revelaram diminuição das medidas de força analisaram a força de prensão. Contudo, entre os estudos que não encontraram diferença, um mediu a força muscular dos membros inferiores e o outro mediu a força de prensão em adolescentes, e nessa média de idade, esperava-se que a força muscular aumentasse. Entre todos os quatro estudos com FtMs, os níveis médios de testosterona no final estavam abaixo de 10 nmol/l (limite superior para participação em esportes olímpicos).

Hemoglobina/hematócrito

A testosterona também tem sido associada à estimulação da eritropoiese, aumentando a hemoglobina e o hematócrito pela estimulação da EPO e reduzindo a ferritina e a hepcidina.³³ Além disso, a testosterona pode estimular diretamente a eritropoiese na medula óssea.³⁴ Diante disso, o risco de trombose pode ser um possível efeito adverso, conforme a monitoração de alguns estudos entre os incluídos na análise. Por outro lado, como agentes no transporte de oxigênio para os tecidos, o aumento da hemoglobina/hematócrito demonstrou melhorar o desempenho de resistência.^{18,35}

Catorze estudos com FtMs analisaram a relação entre a administração de testosterona e as alterações da hemoglobina, enquanto 13 analisaram os efeitos nos níveis de hematócrito. Todos eles revelaram aumento dessas medidas pós-terapia, da mesma forma que o efeito da estimativa combinada. Entre as diferentes vias de administração de testosterona (gel, intramuscular e subcutânea), a formulação em gel parece apresentar o menor aumento em ambos os analitos.⁵⁶ Esse achado é compatível com uma metanálise que encontrou correlação positiva entre testosterona e níveis mais elevados de hemoglobina e hematócrito em homens com hipogonadismo.³⁶

Nos casos de MtFs, a supressão dos níveis de testosterona por THRS reduziu os níveis de hemoglobina e hematócrito em seis dos sete estudos (85,7%) que cobriram essa análise. Apenas um estudo não encontrou diferença nas medidas pós e pré-terapia, tanto na hemoglobina quanto no hematócrito. É digno de nota que em todos os estudos com MtFs com relação aos níveis de hemoglobina ou hematócrito a média final de testosterona sérica estava abaixo de 10 nmol/l, e o estudo que não encontrou diferença revelou a maior média final de concentração de testosterona sérica (6,9 nmol/l).

Nossa metanálise coincide com uma revisão recente³⁷ que incluiu parâmetros de composição corporal, força muscular e hematológicos (hemoglobina e hematócrito) em mulheres trans, mostrando que esses níveis diminuiriam com a terapia hormonal. Esses achados confirmados, juntamente com os resultados dos FtMs e das metanálises deste estudo, ampliam a base científica da inclusão da população transgênero nos esportes, principalmente os olímpicos. No entanto, destacamos a falta de estudos que comparem pessoas trans com grupos de controle de seu gênero-alvo como um fator limitante desta análise.

CONCLUSÕES

Esta meta-análise fornece evidências de que o tratamento hormonal de redesignação sexual promove mudanças nas medidas de força, hematócrito e hemoglobina, tanto em mulheres transgênero quanto em homens transgênero. Com base nos estudos incluídos, podemos concluir que todas essas medidas aumentaram em FtMs após THRS, enquanto diminuiriam em MtFs. Todavia, considerando que os estudos compararam indivíduos transgênero submetidos ao THRS com indivíduos do mesmo sexo biológico e não com indivíduos do mesmo gênero assumido, torna-se difícil inferir regras sobre a participação de pessoas transgênero em esportes. Até onde sabemos, esta é a primeira metanálise que resume os efeitos do THRS nas medidas de força, hemoglobina e hematócrito.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos autores correspondentes dos estudos incluídos nesta revisão que responderam às nossas solicitações e forneceram mais informações sobre os dados publicados.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento deste artigo. RMS: Busca bibliográfica, análise dos dados e redação; RCTN: Busca bibliográfica e redação; LSPLP: Busca bibliográfica e redação; RLN: Conceito intelectual, redação, análise dos dados e revisão; APSS: Conceito intelectual e revisão.

REFERÊNCIAS

1. Lombardo MP. On the evolution of sport. *Evolutionary Psychology*. 2012;10(1):147470491201000101.
2. Furley P. What modern sports competitions can tell us about human nature. *Perspectives on Psychological Science*. 2019;14(2):138-55.
3. Zhang Y, Fu F. Strategy intervention for the evolution of fairness. *PLoS one*. 2018;13(5):e0196524.
4. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Society LWPE. Consensus statement on management of intersex disorders. *Journal of pediatric urology*. 2006;2(3):148-62.
5. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(7):415-29.
6. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-Van De Waal HA, Gooren LJ, Meyer III WJ, Spack NP, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(9):3132-54.
7. Deutsch M. Guidelines for the Primary and Gender-Affirming Care of Transgender and Gender Nonbinary People. In: UCSF Transgender Care DoFaCM, University of California San Francisco, editor. 2nd edition ed. 2016.
8. Meerwijk EL, Sevelius JM. Transgender population size in the United States: a meta-regression of population-based probability samples. *American journal of public health*. 2017;107(2):e1-e8.
9. Cavanagh SL, Sykes H. Transsexual bodies at the Olympics: The International Olympic Committee's policy on transsexual athletes at the 2004 Athens Summer Games. *Body & Society*. 2006;12(3):75-102.
10. Vita R, Settineri S, Liotta M, Benvenia S, Trimarchi F. Changes in hormonal and metabolic parameters in transgender subjects on cross-sex hormone therapy: a cohort study. *Maturitas*. 2018;107:92-6.
11. Tangpricha V, den Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(4):291-300.
12. Storey A, Smith HK. Unique aspects of competitive weightlifting. *Sports medicine*. 2012;42(9):769-90.
13. Abe T, Dankel SJ, Buckner SL, Jessee MB, Mattocks KT, Mouser JG, et al. Differences in 100-m sprint performance and skeletal muscle mass between elite male and female sprinters. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2018;59(2):304-9.
14. Vogt P, Rüst CA, Rosemann T, Lepers R, Knechtle B. Analysis of 10 km swimming performance of elite male and female open-water swimmers. *Springerplus*. 2013;2(1):1-15.
15. Perkins JM, Subramanian SV, Davey Smith G, Özaltın E. Adult height, nutrition, and population health. *Nutrition reviews*. 2016;74(3):149-65.
16. Horton R, Tait J. Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *The Journal of clinical investigation*. 1966;45(3):301-13.
17. SOUTHREN AL, GORDON GG, TOCHIMOTO S. Further study of factors affecting the metabolic clearance

- rate of testosterone in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1968;28(8):1105-12.
18. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating testosterone as the hormonal basis of sex differences in athletic performance. *Endocrine reviews*. 2018;39(5):803-29.
 19. IOC approves consensus with regard to athletes who have changed sex. *Olympic Games*. 2004.
 20. Harper J HA, Jose M, Patino M, Ritzén M, Vilain E, Partner JT, Bird B, Riley L, Thill C. IOC Consensus Meeting on Sex Reassignment and Hyperandrogenism. *Olympic Games*; <https://www.olympic.org/news/ioc-approves-consensus-with-regard-to-athletes-who-have-changed-sex>. https://stillmed.olympic.org/Documents/Commissions_PDFfiles/Medical_commission/2015-1_ioc_consensus_meeting_on_sex_reassignment_and_hyperandrogenismen.pdf2015.
 21. Harper J, Martinez-Patino M-J, Pigozzi F, Pitsiladis Y. Implications of a third gender for elite sports. *Current sports medicine reports*. 2018;17(2):42-4.
 22. Camporesi S. Ethics of regulating competition for women with hyperandrogenism. *Clinics in sports medicine*. 2016;35(2):293-301.
 23. WORLD ATHLETICS ELIGIBILITY REGULATIONS FOR TRANSGENDER ATHLETES. In: IAAF, editor. <http://www.athletics.org.tw2019>.
 24. ARDLE M, Willian D, KATCH FI, KATCH VL. Fisiologia do exercício. Energia, Nutrição e Desempenho humano. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008.
 25. Genel M. Transgender athletes: how can they be accommodated? *Current sports medicine reports*. 2017;16(1):12-3.
 26. Singh B, Singh K, Sharma N. Equality, equity and inclusion: transgender athletes' participation in competitive sports—a new era. *Physical Culture and Sport Studies and Research*. 2010;49(1):85-8.
 27. Mauras N, Hayes V, Welch S, Rini A, Helgeson K, Dokler M, et al. Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(6):1886-92.
 28. Storer TW, Magliano L, Woodhouse L, Lee ML, Dzekov C, Dzekov J, et al. Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(4):1478-85.
 29. Miller KK. Androgen deficiency: effects on body composition. *Pituitary*. 2009;12(2):116-24.
 30. Tønnessen E, Svendsen IS, Olsen IC, Guttormsen A, Haugen T. Performance development in adolescent track and field athletes according to age, sex and sport discipline. *PLoS one*. 2015;10(6):e0129014.
 31. Ottenbacher KJ, Ottenbacher ME, Ottenbacher AJ, Acha AA, Ostir GV. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: a meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(11):1666-73.
 32. Liu PY, Swerdloff RS, Veldhuis JD. The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(10):4789-96.
 33. Bachman E, Travison TG, Basaria S, Davda MN, Guo W, Li M, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2014;69(6):725-35.
 34. Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *Journal of endocrinological investigation*. 2009;32(8):704-16.
 35. Ekblom B, Goldborg AN, Gullbring B. Response to exercise after blood loss and reinfusion. *Journal of Applied Physiology*. 1972;33(2):175-80.
 36. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6):2560-75.
 37. Harper J, O'Donnell E, Khorashad BS, McDermott H, Witcomb GL. How does hormone transition in transgender women change body composition, muscle strength and haemoglobin? *Systematic review with a focus on the implications for sport participation*. *British Journal of Sports Medicine*. 2021.
 38. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Toye K, 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 (ENIG). *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):163-71.
 39. Scharff M, Wierckx CM, Klaver M, Schreiner T, t'Sjoen G, Den Heijer M. Change in grip strength in trans people and its association with lean body mass and bone density. *Endocrine connections*. 2019;8(7):1020-8.
 40. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Toye K, 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.
 41. Tack LJ, Craen M, Lapauw B, Goemaere S, Toye K, Kaufman J-M, et al. Proandrogenic and antiandrogenic progestins in transgender youth: differential effects on body composition and bone metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(6):2147-56.
 42. Wiik A, Lundberg TR, Rullman E, Andersson DP, Holmberg M, Mandić M, et al. Muscle strength, size, and composition following 12 months of gender-affirming treatment in transgender individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(3):e805-e13.
 43. Mueller A, Haeberle L, Zollver H, Claassen T, Kronawitter D, Oppelt PG, et al. Effects of intramuscular testosterone undecanoate on body composition and bone mineral density in female-to-male transsexuals. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(9):3190-8.
 44. Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Endocrinology: long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *The journal of sexual medicine*. 2007;4(5):1479-84.
 45. Fernandez J, Tannock L. Metabolic effects of hormone therapy in transgender patients. *Endocrine Practice*. 2016;22(4):383-8.
 46. Jacobeit J, Gooren L, Schulte H. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *European journal of endocrinology*. 2009;161(5):795.
 47. Abdala R, Nagelberg A, Silveira F, Otero P, Mormandi E. Short-term safety profile of cross-hormonal therapy in trans-male subjects. *Medicina*. 2018;78(6):399-402.
 48. Tack LJ, Craen M, Dhondt K, Bossche HW, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis. *Biology of sex Differences*. 2016;7(1):1-11.
 49. Stoffers IE, de Vries MC, Hannema SE. Physical changes, laboratory parameters, and bone mineral density during testosterone treatment in adolescents with gender dysphoria. *The journal of sexual medicine*. 2019;16(9):1459-68.
 50. Jarin J, Pine-Twaddell E, Trotman G, Stevens J, Conard LA, Tefera E, et al. Cross-sex hormones and metabolic parameters in adolescents with gender dysphoria. *Pediatrics*. 2017;139(5).
 51. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, Haraldsen I, Fisher A, Toye K, et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(8):1999-2011.
 52. Olson-Kennedy J, Okonta V, Clark LF, Belzer M. Physiologic response to gender-affirming hormones among transgender youth. *Journal of Adolescent Health*. 2018;62(4):397-401.
 53. 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;65(1):170-9.
 54. Mueller A, Kiesewetter F, Binder H, Beckmann MW, Dittrich R. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male transsexuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(9):3470-5.
 55. Chandra P, Basra SS, Chen TC, Tangpricha V. Alterations in lipids and adipocyte hormones in female-to-male transsexuals. *International journal of endocrinology*. 2010;2010.
 56. Pelusi C, Costantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, et al. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(12):3002-11.
 57. Tack LJ, Heyse R, Craen M, Dhondt K, Bossche HV, Laridaen J, et al. Consecutive cyproterone acetate and estradiol treatment in late-pubertal transgender female adolescents. *The journal of sexual medicine*. 2017;14(5):747-57.