



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Tratamento Endocrinológico da Disforia de Género em Adultos

Francisco Leonardo Gomes Carrapatoso

Orientado por:

Prof. Doutor João Maria Martin Martins

Julho'2021

Resumo

INTRODUÇÃO: A Disforia de género é uma condição que, apesar de ter baixa incidência, cerca de 0.6% na população estadunidense, causa grande sofrimento psíquico, com impacto negativo na qualidade de vida destas pessoas. Frequentemente, verifica-se dificuldade no acesso aos cuidados médicos para a abordagem desta condição associado ao reduzido contacto da maior parte dos médicos com a mesma.

OBJETIVO: Organizar a informação recente, disponível na literatura, acerca do tratamento endocrinológico da Disforia de Género, os efeitos esperados e os potenciais riscos médicos da terapêutica endocrinológica. Analisar retrospectivamente os dados de uma amostra de 18 pacientes, seguidos em consulta de andrologia por Disforia de Género, em Portugal.

MÉTODOS: A revisão da literatura foi realizada recorrendo às plataformas online da “PubMed” e “ResearchGate”, onde foram pesquisados os artigos relacionados com o tratamento endocrinológico da Disforia de Género e os seus efeitos. Foram selecionados artigos científicos, revisões sistemáticas e narrativas, e dissertações de mestrado publicados entre 2000 e 2021, em língua inglesa e portuguesa. Os termos pesquisados foram “Transgender”, “Gender Disforia”, “Endocrinology” e “Hormonal treatment”. A análise retrospectiva dos 18 pacientes, foi feita através dos registos clínicos das consultas de andrologia.

RESULTADOS: Dos 18 pacientes, 17 tinham diagnóstico inequívoco de Disforia de Género. Havendo 8 homens e 9 mulheres transexuais. Todos confirmaram o início das manifestações na infância, embora o diagnóstico clínico tenha sido sempre depois da puberdade. Apenas 1 ainda não tinha iniciado terapêutica hormonal e 4 tinham psicopatologia associada.

CONCLUSÃO: As estratégias terapêuticas recomendadas pelas *guidelines* internacionais, mostram-se eficazes e seguras no processo de transição de género, com efeitos adversos clinicamente significativos muito raros. No entanto, são necessários mais estudos que englobem amostras maiores de pessoas transexuais e com seguimento

após o início da terapêutica hormonal mais prolongado, de forma a identificar e caracterizar potenciais riscos a longo prazo da terapêutica da Disforia de Género.

Palavras-chave: Tratamento endocrinológico, Disforia de Género, Transexualidade, Identidade de Género, Efeitos adversos.

Abstract

INTRODUCTION: Although gender dysphoria is a condition with low incidence, around 0.6% in the United States population, it causes great amount of psychological distress with a negative impact in life quality of transgender individuals. It is, frequently, described some difficulty in the access of health care to address this condition, mainly because of the very low contact of medical professionals with it.

GOAL: Sumarize and organize recent information, available in the literature, about the endocrinologic treatment of gender dysphoria, its expected effects and its potential health risks. Retrospectively analyze data from 18 individuals, followed in andrology medical consultations for gender dysphoria in Portugal.

METHODS: The review of the literature available was done by accessing online databases as PubMed and ReasearchGate, where articles related to endocrinologic treatment of gender dysphoria and its effects were researched. It was selected scientific articles, systematic and narrative reviews and masters degree's thesis that were published between the years 2000 and 2021, either in english or portuguese. The searched terms were Transgender, Gender Dysphoria, Endocrinology and Hormonal Treatment. The retrospective analysis of 18 patients, was done via clinical records from the andrology medical consultations.

RESULTS: Of the 18 patients, 17 had an unequivocal diagnosis of gender dysphoria. There was 8 transgender men and 9 transgender women. All of them reported having the first gender dysphoria manifestations during childhood, although the clinical diagnosis was effected only after puberty. There was only one patient that hadn't started hormonal treatment yet, and 4 patients had psychopatology associated.

CONCLUSION: The therapeutic strategies recomended by the international guidelines for the gender transition process, showed to be effective and safe, with very rare clinically significant adverse outcomes. Nevertheless, it remains necessary to do more studies about gender dysphoria, with larger populations and longer follow-ups, so potential long term adverse outcomes can be identified and better characterized.

Key-words: Endocrinologic Treatment, Gender Dysphoria, Transexuality, Gender Identity, Adverse Outcomes.

O trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Lista de Abreviaturas

APA	<i>American Psychiatric Association</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DG	Disforia de Género
DMO	Densidade Mineral Óssea
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5. ^a edição
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
HTA	Hipertensão Arterial
IM	Intramuscular
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
LHRH	<i>Luteinizing hormone-Releasing Hormone</i>
NOPTDGES	Norma de Orientação da Prática Clínica para o Tratamento da Disforia de Género da <i>Endocrine Society</i>
PSA	<i>Prostate-Specific Antigen</i>
SC	Subcutâneo
TVP	Trombose Venosa Profunda
WPATH	<i>World Professional Association for Transgender Health</i>

Índice

1. Introdução	8
2. Terminologia.....	10
3. Aspectos gerais do tratamento endocrinológico da disforia de gênero.....	11
3.1. Homem transexual.....	12
3.1.1. Opções de administração e formulação de terapêutica masculinizante recomendadas pela NOPCTDGES.....	12
3.1.2. Efeito masculinizante da terapêutica hormonal.....	13
3.1.3. Monitorização e segurança da terapêutica hormonal masculinizante.....	18
3.2. Mulher Transexual	23
3.2.1. Opções de administração e formulação da terapêutica femininizante recomendadas pela NOPCTDGES.....	23
3.2.2. Efeito femininizante da terapêutica hormonal.....	24
3.2.3. Monitorização e segurança da terapêutica hormonal femininizante	27
4. Análise retrospectiva de uma amostra de pacientes.....	31
4.1. Método	31
4.2. Resultados.....	31
4.3. Discussão.....	32
5. Conclusão.....	37
6.Referências.....	39

1. Introdução

Por pessoa com disforia de género, também referida como transexual, entende-se alguém que experiencia um grande desconforto persistente associado a sofrimento psíquico causado pela sensação de incongruência entre a sua identidade de género e o sexo que lhe fora atribuído à nascença, normalmente com base na anatomia genital (Hembree et al., 2017).

Condição que foi, em tempos, denominada como transexualismo, entendida como uma perturbação mental contribuindo para a estigmatização social e discriminação sentidos por estes indivíduos. Atualmente, a Associação Americana de Psiquiatria já utiliza o termo Disforia de Género, deixando de ser encarada como distúrbio psiquiátrico e apenas como uma condição, que por gerar sofrimento e diminuição da qualidade de vida à pessoa afetada pode implicar uma intervenção social, médica e/ou cirúrgica. Para a 11ª versão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde, passará a ser classificada como Incongruência de género e integrará a categoria de “Condições relacionadas à saúde sexual” (Drescher et al., 2012).

Apesar de sempre ter havido pessoas transexuais, foi apenas no último século que houve um despertar social para a questão da transexualidade (Bullough VL., 1975), tendo como uma das consequências a criação de estratégias médicas a nível endocrinológico para a abordagem da DG com o intuito de promover uma transição sexual segura e eficaz (Benjamin H. 1967). Embora se tenha conseguido disponibilizar testosterona em 1935 e dietilstilbestrol em 1938, temos as primeiras descrições de casos clínicos com pacientes com DG em tratamento hormonal e sujeitos a cirurgia de redesignação sexual já na segunda metade do século 20. Foi nessa altura, em 1979, que foi publicada a primeira orientação de cuidados terapêuticos a pessoas com DG pela “World Professional Association for Transgender Health” (Coleman et al., 2012).

Sem haver uma taxa de prevalência precisa, tem-se verificado nas últimas décadas um aumento progressivo de pessoas que se apresentam com DG. Com taxas que variam entre 0.5 - 1.4% em pessoas com sexo masculino atribuído a nascença e 0.2

- 0.3% em pessoas com sexo feminino atribuído à nascença (Zucker, 2017). Em concordância com o aumento aparente da prevalência, também se tem vindo a observar o aumento do número de pessoas transexuais que recorre aos cuidados de saúde para iniciar o processo de transição sexual que implica medidas sociais e médicas, podendo ou não incluir procedimentos cirúrgicos (Cheung et al., 2018).

De forma a orientar os profissionais de saúde na prescrição da terapêutica hormonal foi criada pela “*Endocrine Society*” uma norma de orientação da prática clínica para o tratamento de pessoas com DG, com a atualização mais recente datada de 2017 (Hembree et al., 2017). Contudo, por a medicina da transexualidade ser um campo relativamente novo e haver poucos ensaios e estudos com amostras significativas de pessoas transsexuais as orientações são muitas vezes baseadas em protocolos de terapia hormonal usada em pessoas com hipogonadismo ou mulheres com hirsutismo hiperandrogénico (Elamin et al., 2010).

A abordagem endocrinológica é fundamental para o processo de transição de género, que permitirá aos pacientes melhorar a qualidade de vida e diminuir a sua disforia com benefício na própria saúde mental, visto ser um grupo de pessoas com grande incidência de psicopatologia, nomeadamente perturbações depressivas e de ansiedade generalizada, e com clara melhoria descrita após o início da transição (Grant et al., 2011; Mueller et al., 2017).

De forma a criar uma fonte de informação sistematizada e organizada relativamente à abordagem hormonal em pacientes transexuais em idade adulta, proponho-me, com este trabalho, a rever a literatura recente a respeito da eficácia e segurança das opções terapêuticas recomendadas pela NOPCTDGES de 2017 e das estratégias de monitorização e prevenção dos efeitos adversos mais comuns destes fármacos. Para tal, recorrerei a artigos científicos, revisões sistemáticas e narrativas e dissertações de mestrado publicados entre 2000 e 2021, quer em língua inglesa quer em língua portuguesa, através da base de dados da *PubMed* e da plataforma *ResearchGate*, usando como termos de pesquisa “*Transgender*”, “*Gender Disforia*”, “*Endocrinology*” e “*Hormonal treatment*”.

Por fim, farei uma análise retrospectiva de uma amostra composta por 18 pacientes seguidos em consulta de andrologia por DG, no Hospital de Santa Maria de forma a ter uma ideia da situação vivida em Portugal no que toca ao seguimento endocrinológico das pessoas com DG.

2. Terminologia

Ao longo deste trabalho serão usados termos relacionados com a DG que podem causar alguma confusão de conceitos, uma vez que esta linguagem tem tido uma rápida evolução de definições nos últimos anos. De forma a evitá-lo, incluo uma versão adaptada da tabela de definições incluída nas NOPCTDGES (Hembree et al., 2017). Por vezes será usado o termo transexualidade como sinónimo de disforia de género, de forma a simplificar a linguagem.

Tabela 1. Definições de termos usados neste trabalho
<u>Cirurgia de redesignação sexual</u> : refere-se à componente cirúrgica do processo de transição sexual.
<u>Cisgénero</u> : refere-se à pessoa não transgénero. Que não é transexual. Pessoa cuja identidade de género está de acordo com o sexo atribuído à nascença.
<u>Disforia de género (Transexualidade)</u> : condição caracterizada pelo desconforto persistente causado pela incongruência entre a identidade de género e o sexo atribuído à nascença num indivíduo.
<u>Expressão do género</u> : refere-se à manifestação externa do género, através do nome, pronomes a que responde, roupa, penteado, comportamento, voz ou características físicas. Tipicamente, pessoas transexuais procuram sincronizar a sua expressão de género com a respetiva identidade de género, em detrimento do sexo que lhes foi atribuído à nascença.
<u>Homem transexual</u> : pessoa cuja identidade de género é masculina e que vive ou pretende viver de acordo com essa identidade, tendo-lhe sido atribuído à nascença o sexo feminino.
<u>Identidade de género</u> : refere-se ao sentimento básico e profundo do género com que o indivíduo se identifica. No caso das pessoas transexuais, a identidade de género difere daquele que lhe foi atribuído à nascença. Ao contrário da expressão de género, a identidade de género não é visível.
<u>Mulher transexual</u> : pessoa cuja identidade de género é feminina e que vive ou pretende viver de acordo com a sua identidade, tendo-lhe sido atribuído à nascença o sexo masculino.
<u>Papel social atribuído ao género</u> : refere-se a comportamentos, atitudes e traços de personalidade social e culturalmente atribuídos ao género masculino ou feminino.
<u>Período de experiência de vida</u> : período de tempo, tipicamente 2 anos, decorrido entre o início da terapêutica hormonal e o início da intervenção cirúrgica com objetivo de redesignação sexual. No caso de arrependimento, permite uma reversão do processo antes de sofrer alterações físicas cirúrgicas.
<u>Sexo atribuído à nascença</u> : refere-se ao sexo atribuído no início de vida, normalmente baseado na anatomia genital.

Transexual/Transgénero: refere-se a qualquer pessoa cuja identidade de género difere do que é tipicamente associado ao sexo que lhe foi atribuído à nascença. Nem todas as pessoas transexuais procuram tratamento.

Transição: processo durante o qual as pessoas transexuais alteram as suas características físicas, sociais e/ou legais para ir de encontro com o género com que se identificam.

Tratamento (hormonal) de reafirmação sexual: refere-se à componente médica do processo de transição sexual. Pode ou não ser complementado com cirurgia de redesignação sexual.

3. Aspetos gerais do tratamento endocrinológico da disforia de género

Após a confirmação do diagnóstico de DG no adulto pelo médico psiquiatra, segundo os critérios atuais do DSM-5, o doente é referenciado para a consulta de endocrinologia, com a intenção de iniciar o processo de transição sexual. Tipicamente, este processo inicia-se com a terapêutica hormonal e mais tarde, caso o diagnóstico persista e seja da vontade do indivíduo, segue-se para o tratamento cirúrgico. Consensualmente, espera-se cerca de 2 anos até ao início do tratamento cirúrgico, permitindo ao indivíduo transexual uma adaptação gradual à transição de género com a possibilidade de reversão do processo, no caso de arrependimento, sem as dificuldades que existiriam se tivesse sido submetido à cirurgia de redesignação sexual. Este período em que o paciente está sob terapêutica hormonal, a viver em conformidade com a sua identidade de género, mas sem qualquer intervenção cirúrgica, designa-se por Período de Experiência de Vida.

Para começar o tratamento hormonal de reafirmação sexual, a DG tem que ser persistente e estar bem documentada pelo profissional de saúde mental e, no caso de haver alguma patologia do foro psiquiátrico esta tem que estar razoavelmente controlada. O indivíduo tem que ser, obrigatoriamente, maior de idade segundo a legislação do país em que se encontra, e demonstrar capacidade preservada de tomar decisões informadas de forma a dar o seu consentimento para o tratamento.

De forma a garantir o melhor *outcome* possível para cada paciente, é necessário avaliar e abordar qualquer condição médica existente que possa ser exacerbada pela depleção hormonal ou pelas hormonas sexuais que serão administradas ao indivíduo.

De seguida, serão abordadas, separadamente, as questões específicas relativamente à abordagem do homem e da mulher transexuais.

3.1. Homem transexual

A terapêutica hormonal adequada para o homem transexual tem que ser capaz de assegurar dois princípios fundamentais que são de igual forma importantes para o sucesso do tratamento. Há que conseguir suprimir a secreção endógena dos estrogénios por parte dos ovários e permitir a manutenção do nível de testosterona total dentro do intervalo de referência para o sexo masculino, normalmente entre 320 e 1000 ng/dL.

Segundo as NOPCTDGES, a administração de testosterona como terapêutica isolada é suficiente para suprimir a função ovárica na produção de estrogénios levando à atrofia do ovário, desde que o nível de testosterona atinja e se mantenha dentro do intervalo de referência para o sexo masculino. O que teoricamente é explicado através do mecanismo de retroalimentação negativa da testosterona sobre a LHRH (Defreyne, J., 2020a). Ao aumentar a testosterona em circulação, a secreção de LHRH pelo hipotálamo vai ser suprimida, afetando da mesma forma todo o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com consequente diminuição da produção de estrogénio. No entanto, alguns endocrinologistas optam por adicionar como terapêutica adjuvante fármacos análogos da LHRH de forma a obter uma castração ovárica mais eficaz.

3.1.1. Opções de administração e formulação de terapêutica masculinizante recomendadas pela NOPCTDGES

A administração de testosterona pode ser feita por via parentérica ou transdérmica de forma a atingir o intervalo de referência para o sexo masculino, evitando os níveis suprafisiológicos de testosterona, que potenciam o aparecimento de efeitos adversos desta terapêutica. Se se optar pela administração parentérica, pode-se usar enantato ou cipionato de testosterona com uma posologia de 100 a 200 mg intramuscular (IM) quinzenalmente ou em injeções subcutâneas (SC) com 50% da dose, por semana ou o undecanoato de testosterona com uma dose de 1000 mg por injeção com intervalos de

12 semanas. De administração transdérmica pode-se optar pelo adesivo de testosterona, de aplicação diária e com uma dose 2.5 a 7.5 mg, ou pela formulação em gel, também de aplicação diária e com uma dose 50 a 100 mg. Em Portugal não está disponível o cipionato de testosterona (Marques Sá, 2017).

Na tabela 2, são apresentados os regimes terapêuticos para os homens transexuais, recomendados pela NOPCTDGES.

Tabela 2. Regimes terapêuticos para homens transexuais	
Testosterona:	
- Parentérica	
Cipionato ou enantato de testosterona	100 - 200 mg IM a cada 2 semanas ou SC 50% por semana
Undecanoato de testosterona	1000 mg a cada 12 semanas
- Transdérmica	
Testosterona em gel	50 - 100 mg por dia
Adesivo de testosterona	2.5 – 7.5 mg por dia

3.1.2. Efeito masculinizante da terapêutica hormonal

O principal objetivo dos homens transexuais ao iniciar a terapêutica hormonal com testosterona é a masculinização do seu fenótipo, isto é, procuram as alterações físicas que permitirão ter um corpo mais semelhante ao entendido como padrão masculino de forma a facilitar a sua transição de género a nível social, por serem mais facilmente reconhecidos como homens por terceiros (Mueller et al., 2017). No entanto, é importante para o paciente, e também para o médico assistente, não criar expectativas irrealista relativamente ao efeito masculinizante da terapêutica. Há características físicas irreversíveis quando se começa a terapêutica hormonal depois da puberdade, como a altura ou estrutura óssea (Gooren, L.J., 2014b).

Os efeitos masculinizantes causados pela testosterona descritos nas NOPCTDGES são alterações da composição corporal, principalmente o aumento da massa muscular em detrimento da massa gorda; o aumento da pilosidade facial e corporal; o aumento do desejo sexual; clitoromegália, alteração da qualidade da voz para um padrão mais masculino; e o desenvolvimento de amenorreia. Outras alterações, também associadas

ao efeito da testosterona, mas não tão desejadas pelos homens transexuais são o aparecimento de acne e alopecia de padrão masculino (Hembree et al., 2017).

Alterações da constituição corporal

De acordo com a NOPCTDGES, a redistribuição do tecido adiposo começa a ser notória logo nos primeiros 6 meses após o início da terapêutica hormonal, atingido o máximo entre os 2 e os 5 anos.

A maioria dos estudos que se comprometeram a avaliar esta alteração experienciada pelos homens transexuais verificou que o que acontece, na verdade, é o aumento da massa magra, com desenvolvimento muscular e consequente aumento da força de prensão (Van Caenegem et al., 2015; Velho et al., 2017), em simultâneo a uma redistribuição do tecido adiposo. Uma meta-análise de 2017 (Klaver et al., 2017) com 10 estudos em homens transexuais, verificou um aumento do peso corporal total em cerca de 1.7 kg em média, com aumento médio da massa magra de 3.9 kg e diminuição da massa gorda em 2.6 kg ao fim de 12 meses do início da terapêutica com testosterona. Estes resultados, com algumas variações nas percentagens, são repetidos em várias análises publicadas ao longo dos anos. O que se verifica numa revisão sistemática publicada também em 2017 (Velho et al., 2017), em que os autores registam um aumento do IMC dos participantes, todos homens transexuais sob terapêutica com testosterona, que varia entre 1.3% e 11.4%, registado na maioria dos participantes, mas não em todos.

Num estudo publicado em 2015, com 23 homens transexuais, observou-se um aumento de 18% na força de prensão ao fim de 1 ano de terapêutica com testosterona (Van Caenegem et al., 2015). Um estudo mais recente, de 2019, reforça esta conclusão (Scharff et al., 2019).

Aumento do crescimento piloso facial e corporal

O efeito das hormonas sexuais nas unidades pilosebáceas da pele são já conhecidos, e facilmente observados ao avaliar a distribuição, comprimento e diâmetro dos pelos nas mulheres e nos homens cisgénero, em geral. Segundo a literatura, após o

início da terapêutica com testosterona, o homem transexual experienciará um crescimento piloso corporal e facial mais próximo do padrão masculino logo no segundo semestre do primeiro ano de terapêutica, atingindo um plateau até ao fim do segundo ano (Giltay, E.J. and Gooren, L.J., 2000).

Acne e Alopecia androgénica

A NOPCTDGES, alerta para o aparecimento de acne e alopecia androgénica associados ao tratamento com testosterona.

Num estudo com 17 homens transexuais sob terapêutica hormonal com testosterona IM, verificou-se um aumento de acne na face e costas em 94% e 88% dos participantes, respetivamente (Giltay, E.J. e Gooren, L.J., 2000). Uma análise prospetiva de 2014, que investigou os efeitos dermatológicos do Undecanoato de testosterona em 50 homens transexuais seguidos por uma média de 10 anos, registou um aumento do aparecimento e intensidade do acne durante o primeiro ano com um pico mais intenso aos 6 meses. Foi observado aparecimento de acne facial em 82% e acne nas costas em 88% dos participantes. A longo termo, 94% dos participantes revelaram nenhum ou ligeiro acne. Noutro estudo, focado na investigação da relação da testosterona com o acne em homens transexuais verificou-se o desenvolvimento de acne severo em 16% dos 45 participantes ao fim de 2 anos de tratamento (Mueller et al., 2010).

Geralmente, a alopecia androgénica que acontece em homens transexuais ocorre em indivíduos geneticamente predispostos. Uma análise retrospectiva de 2004 (Giltay et al., 2004) com 81 homens transexuais sob hormonoterapia identificou-se um padrão de alopecia androgénica em 38%, e relacionaram a diminuição do diâmetro do cabelo com a duração do tratamento hormonal, estando presente em cerca de metade dos participantes, ao fim de 13 anos.

Outro estudo (Wierckx et al., 2014c) identificou uma taxa de 32 % de alopecia frontotemporal ligeira e 31% moderada a severa em homens transexuais sob terapêutica com testosterona há mais de 10 anos.

Um artigo de 2017 (Moreno-Arrones et al., 2017) indica o uso de finasterida oral numa dose de 1mg por dia como estratégia eficaz na redução da alopecia em homens transexuais, com melhoria visível após 5 meses de tratamento.

Alterações comportamentais

Por vezes, há preocupação por parte dos pacientes relativamente a alterações comportamentais que possam ser induzidas pelo uso de testosterona, principalmente o aumento de raiva e violência interpessoais. Num estudo publicado no início de 2019 (Defreyne et al., 2019) investigou-se se o nível de violência e raiva aumentava após o início da terapêutica hormonal, com dados de 898 participantes, concluiu-se não haver qualquer relação entre o nível sérico de testosterona com o nível de violência e raiva.

Relativamente ao comportamento sexual, as investigações acerca deste tópico em pessoas transexuais são relativamente recentes, sendo os dois artigos aqui mencionados, de 2020. Um estudo com 141 homens transexuais observou uma relação positiva entre o início da terapêutica hormonal e uma diminuição significativa da angústia sexual (Ristori et al., 2020). O que parece ser justificado pelo aumento do bem-estar pessoal resultante dos efeitos gerais do tratamento ao alcançar as perspetivas do paciente face às alterações esperadas, com uma melhoria do bem-estar psicológico marcado. Numa análise prospetiva com 364 homens transexuais, foi avaliada a relação entre alteração da libido com a terapêutica hormonal, nos primeiros 3 anos (Defreyne et al., 2020b). Os autores chegaram à conclusão de que o desejo sexual aumentou nos primeiros 3 meses, ficando estável a partir daí. Interessantemente, verificaram que ao fim de 3 anos, o desejo sexual diádico (com envolvimento de uma segunda pessoa) era equiparável ao prévio do tratamento, enquanto o desejo solitário (sem envolvimento de outra pessoa) permanecia alto. Este estudo apresenta como fatores que se possam associar ao aumento do desejo sexual, ter sido submetido a ooforectomia, estar em amenorreia e um nível mais elevado de disforia de género antes do tratamento.

Alterações da voz

Os homens cisgênero experienciam alteração da voz durante a puberdade devido ao efeito da testosterona sobre a laringe, mais especificamente, nas cordas vocais (Evans et al., 2008). Portanto, é de esperar que a testosterona em homens transexuais tenha um efeito semelhante no que toca à qualidade da voz. Segundo as NOPCTDGES, esta alteração da voz para um tom mais grave, tem uma evolução gradual e notória a partir do segundo semestre do primeiro ano de terapêutica hormonal, atingindo um plateau até ao fim do segundo ano.

Vários estudos e análises publicadas reforçam esta informação (Cosyns et al., 2014; Irwig et al., 2017; Watt et al., 2018), embora todos eles tenham sido feitos com pequenas amostras de homens transexuais. No estudo com uma amostra maior, 50 participantes, 24% sentiu necessidade de recorrer a terapia de voz para atingir os resultados desejados (T'Sjoen et al., 2019). Geralmente, a maioria dos homens transexuais fica satisfeito com a alteração na voz e referem ser percebidos por terceiros ao telemóvel como homens cisgênero (Irwig et al., 2017).

Amenorreia

Tipicamente, a amenorreia é uma das pretensões dos homens transexuais quando iniciam o tratamento de reafirmação sexual, e na maioria dos casos a administração de testosterona com manutenção dos níveis séricos dentro do intervalo de referência para o homem cisgênero, é suficiente para desenvolver amenorreia nos homens transexuais. Segundo a NOPCTDGES, o indivíduo pode ficar em amenorreia logo ao fim do primeiro mês de terapêutica com testosterona, sendo que ao fim dos primeiros 6 meses, já a maioria está sem menorragias.

Numa análise prospetiva, publicada em 2020, com 267 homens transexuais, investigou-se o efeito clínico da terapêutica com testosterona nas hemorragias vaginais e spotting (Defreyne et al., 2020c). Verificou-se que a maioria desenvolveu amenorreia dentro dos primeiros 3 meses de terapêutica. Nos casos em que o mesmo não acontece, os autores sugerem medição do estradiol sérico e subsequente ajuste da dose de

testosterona administrada para atingir o intervalo de referência para os homens cisgênero. Se a menorragia persistir ao fim de 6 meses, os autores propõem iniciar uma terapêutica adjuvante com um progestativo.

No mesmo estudo, verificou-se haver maior dificuldade em desenvolver amenorreia quando o nível sérico de testosterona era mais baixo ou quando a formulação de testosterona usada era testosterona em gel.

Clitoromegália e atrofia vaginal

Outro efeito reportado da testosterona em homens transexuais é o aumento do clitóris, em cerca de 4cm ao fim de 2 anos (Fisher et al., 2016), e atrofia vaginal. Segundo a NOPCTDGES, este efeito é expectável aparecer nos primeiros 6 meses de terapêutica, com o máximo efeito até ao fim dos primeiros 2 anos.

3.1.3. Monitorização e segurança da terapêutica hormonal masculinizante

Como qualquer medicação, a terapêutica hormonal com testosterona tem alguns efeitos adversos que podem contribuir para um aumento de risco de certas condições patológicas, nomeadamente, eritrocitose, insuficiência hepática grave, doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular, hipertensão arterial e neoplasias da mama e útero. Regista-se uma maior prevalência de efeitos secundários aquando de manutenção de níveis suprafisiológicos de testosterona, assim como com o uso de doses muito elevadas para manter o nível sérico de testosterona dentro do intervalo de referência (Hembree et al., 2017).

Apesar de grande parte da literatura referir os efeitos adversos da testosterona como sendo muito pouco comuns e clinicamente insignificantes na maioria dos casos, são motivo suficiente para que sejam seguidas estratégias de monitorização de terapêutica e prevenção dos mesmos.

A NOPCTDGES recomenda rastreios e monitorização prévia ao início da hormonoterapia para todas as pessoas transexuais, com repetições trimestrais durante o primeiro ano de tratamento hormonal e anuais ou bianuais daí em diante (Hembree et al., 2017). Num artigo publicado em agosto de 2020 (Cheung et al., 2021) acerca do

impacto da terapêutica hormonal nos testes laboratoriais de rotina, os autores sugerem usar os intervalos de referência correspondente ao género com que o individuo se identifica, exceto para o PSA e troponinas cardíacas.

A tabela 3, é uma adaptação da tabela apresentada na NOPCTDGES relativamente à estratégia de monitorização em homens transexuais sob terapêutica com testosterona.

Tabela.3 Estratégia de monitorização nos homens transexuais sob terapêutica hormonal
O paciente deve ser observado trimestralmente durante o primeiro ano, e anual ou bianualmente nos anos seguintes. Cada visita deve incluir:
1. Avaliação das alterações físicas masculinizantes, e controlo de reações adversas;
2. Medição da testosterona sérica até estabilizar dentro do intervalo de referência;
3. Medição do hematócrito, hemoglobina e função hepática;
4. Monitorização do peso, perfil lipídico, perfil glicémico e tensão arterial;
Rastreio para osteoporose em pessoas que interromperam o tratamento com testosterona, ou com fatores de risco para osteoporose;
Até à intervenção cirúrgica com histerectomia total, o rastreio de cancro genital deve seguir as recomendações para as mulheres cisgénero;
Se não tiver sido sujeito a mastectomia, o rastreio do cancro da mama deve seguir as orientações para as mulheres cisgénero. Se já tiver feito mastectomia, recomendam-se exames mamários sub e periareolar anuais.

Risco cardiovascular

Sabe-se que na população geral, os homens cisgénero têm maior mortalidade por causas cardiovasculares do que as mulheres cisgénero, e uma das justificações para que tal seja verdade é o papel protetor atribuído aos estrogénios. Com esta informação em mente, o efeito da testosterona, através da supressão estrogénica, no risco cardiovascular torna-se uma preocupação para os pacientes e seus médicos assistentes. No entanto, a literatura disponível tem mostrado que a terapêutica com testosterona não provoca eventos cardiovasculares (Gooren et al., 2014a).

Objetivamente, os efeitos a nível cardiovascular induzidos pela testosterona (Elamin et al., 2010; Gooren, L.J. and Giltay, E.J., 2014; Maraka et al., 2017; Velho et al., 2017), são o aumento do hematócrito, diminuição das HDL, aumento dos triglicéridos, LDL e parâmetros inflamatórios (Cupisti et al., 2010), ligeiro aumento da tensão arterial

(Mueller et al., 2010; Wierckx et al., 2014a) e diminuição de adiponectina e leptina (Berra et al., 2006). Contudo, não se registou nenhum aumento significativo do risco cardiovascular nos homens transexuais sob terapêutica masculinizante (Quirós et al., 2015). Isto é, ao comparar a população de homens transexuais com os homens cisgénero, não se observaram mais mortes por causa cardiovascular.

Num dos poucos estudos encontrados com seguimento a longo prazo dos homens transexuais (Wierckx et al., 2012), foram seguidos 50 homens transexuais sob terapêutica com testosterona há pelo menos 10 anos. Verificou-se que nenhum dos participantes sofreu algum evento cardiovascular, como EAM, AVC ou TVP. Noutro estudo semelhante, com uma amostra de 138 homens transexuais seguidos por uma média de 7.4 anos registou-se uma morbidade cardiovascular baixa (Wierckx et al., 2013).

Mais recentemente, foram publicados dois estudos acerca do impacto da testosterona na função endotelial nos homens transexuais (Gulanski et al., 2020; Iannantuoni et al., 2021), onde se descreve pela primeira vez um efeito negativo da terapêutica hormonal nos homens transexuais sobre a função endotelial, constituindo um fator de risco para a aterosclerose. Estes dados mais recentes justificam a monitorização do risco cardiovascular em pacientes transexuais.

Alguns estudos que se debruçaram sobre o impacto da testosterona na indução de insulinoresistência (Berra et al., 2006; Colizzi et al., 2015; Pelusi et al., 2014; Wierckx et al., 2013) não conseguiram estabelecer uma associação causa-efeito.

O efeito mais comum da terapêutica com testosterona é o aumento do hematócrito e hemoglobina associado a policitemia. Uma relação já identificada por alguns estudos (Jacobeit et al., 2009; Mueller et al., 2010; Nolan et al., 2021). O risco clínico prende-se com o desenvolvimento de eventos trombóticos arteriais e venosos, apesar de que eritrocitose clinicamente significativa causada pela testosterona é muito incomum (Velho et al., 2017). Apurou-se que este aumento acontece principalmente durante o primeiro ano de terapêutica, atingindo um plateau a partir dessa altura (Van Caenegem et al., 2012; Van Kesteren et al., 1998). Os autores dos referidos estudos, recomendam alterar a via de administração da testosterona ou reduzir a dose

administrada, quando se desenvolve eritrocitose. Um estudo comparativo entre as diferentes formulações de testosterona observou que o risco de desenvolver eritrocitose era menor quando usada testosterona em gel em comparação com as formulações IM (Pelusi et al., 2014). Outro estudo semelhante (Nolan et al., 2021), com 180 participantes, dos quais 125 usavam Undecanoato de testosterona IM, 31 usavam Enantato de testosterona IM e 24 usavam testosterona transdérmica, observou-se ocorrência de policitemia em 1/4 dos participantes que usavam enantato de testosterona, 1/6 dos que usavam undecanoato de testosterona e nenhum caso foi observado nos participantes que usavam as formulações transdérmicas

Impacto ósseo

Os estrogénios são importantes na manutenção da massa óssea. Por isso, ao suprimir a produção de estrogénios nos homens transexuais, deve-se ter o cuidado para manter doses adequadas de estrogénio sérico de forma a manter uma boa densidade mineral óssea (Hembree, et al., 2017). Embora se esteja a suprimir, intencionalmente, a produção ovárica de estrogénio, parte da testosterona administrada aos homens transexuais vai ser convertida em estrogénio pelo tecido adiposo (Defreyne, J., 2020a), permitindo uma manutenção do nível de estrogénio suficiente para a preservação da massa óssea (Van Caenegem and T'Sjoen, 2015). Desta forma, a terapêutica com testosterona, mesmo depois de ooforectomia realizada, previne a perda óssea por défice de estrogénio circulante, o que se tem verificado em vários estudos, a curto e a longo prazo (Pelusi et al., 2014; Van Caenegem et al., 2012; Van Caenegem et al., 2015; Wiepjes et al., 2017).

É frequentemente observada, nos homens transexuais, uma diminuição da massa óssea após ooforectomia quando há irregularidade ou interrupção total da terapêutica com testosterona, ou quando usam uma dose de testosterona demasiado baixa (Goh and Ratnam, 1997; Miyajima et al., 2012)

O tratamento da osteoporose no homem transexual segue as mesmas orientações para a população cisgénero (Stevenson and Tangpricha, 2019).

Risco oncológico

Vários estudos investigaram a associação entre a terapêutica com testosterona e o risco aumentado de neoplasias ginecológicas em homens transexuais, como o cancro da mama. Um artigo publicado em 2017 sumarizou os casos de cancro em homens transexuais reportados na literatura e encontrou 1 vaginal, 1 do colo do útero, 7 da mama, 1 endometrial e 3 do ovário. São várias as revisões que reproduzem a mesma informação relativamente à baixa incidência de cancro ginecológico em homens transexuais sob terapêutica hormonal (Asscheman et al., 1989; Asscheman et al., 2011; Dhejne et al., 2011; Wierckx et al., 2013).

Numa investigação de 2019 com uma amostra de 1229 homens transexuais (De Blok et al., 2019), encontrou-se um risco de cancro da mama inferior em homens transexuais do que nas mulheres cisgénero.

Estes dados não justificam uma abordagem mais cuidadosa do que a usada na população de mulheres cisgénero. E por isso a NOPCTDGES recomenda seguir os mesmos protocolos, nomeadamente no rastreio do cancro da mama e colo do útero (Hembree et al., 2017).

Um estudo antigo feito na Holanda com uma amostra de 122 homens transexuais verificou que a mortalidade dos homens transexuais com neoplasias era semelhante à observada na população cisgénero (Asscheman et al., 1989).

Toxicidade hepática

O desenvolvimento de toxicidade hepática severa como resultado da terapêutica com testosterona era observado quando se usava formulações orais com 17alfa-metiltestosterona. No entanto, essa formulação já não é recomendada (Hembree et al., 2017).

Os estudos disponíveis que abordam o risco de hepatotoxicidade com o uso das formulações parentéricas e transdérmica de testosterona, indicam que o risco é mínimo e não expectável (Roberts et al., 2014; Weinand and Safer, 2015; Wierckx et al., 2014b).

3.2. Mulher Transexual

Tal como na abordagem dos homens transexuais, a terapêutica hormonal para a disforia de género no caso das mulheres transexuais deve focar-se nos mesmos princípios terapêuticos. O atingimento e manutenção do nível sérico de estradiol dentro do intervalo de referência das mulheres cisgénero (100-200 pg/mL) e a supressão da produção endógena de testosterona, mantendo o nível sérico abaixo de 50 ng/dL, o nível fisiológico nas mulheres cisgénero.

A terapêutica com estradiol isolado mostra-se incapaz de suprimir adequadamente a produção de testosterona endógena (Gooren et al., 2008), por isso o tratamento com estradiol das mulheres transexuais precisa de ser complementado com um agente antiandrogénico ou um agonista da LHRH. A NOPCTDGES recomenda o uso de espironolactona ou acetato de ciproterona como antiandrogénico (Hembree et al., 2017). Ambos vão atuar diretamente nos recetores dos androgénios impedindo a síntese de testosterona (Goodman et al., 2015).

3.2.1. Opções de administração e formulação da terapêutica femininizante recomendadas pela NOPCTDGES

O estrogénio está disponível para ser administrado por via oral, sob a forma de estrogénio conjugado ou 17 β -estradiol, transdérmica ou parentérica. A dose de estradiol oral recomendada é de 2.0 – 6.0 mg por dia. O adesivo transdérmico com 17 β -estradiol deve ser substituído a cada 3-5 dias e fornece uma dose de 0.025 – 0.2 mg por dia. Para administração IM, estão recomendados o valerato de estradiol e o cipionato de estradiol com opção de injeções de 2 – 10 mg semanalmente ou 5 – 30 mg quinzenalmente. Em Portugal, não estão disponíveis as formulações IM de estradiol.

Como terapêutica adjuvante, com o objetivo de suprimir a produção de testosterona endógena, a NOPCTDGES recomenda o uso de espironolactona numa dose de 100 – 300 mg por dia, acetato de ciproterona de 25 – 50 mg por dia ou a administração de um agonista da LHRH em injeções SC mensais, com 3.75 mg, ou trimestrais com 11.25 mg. A NOPCTDGES sugere o uso de leuprorrelina ou acetato de goserrelina como agonistas LHRH.

Na tabela 4, são apresentados os regimes terapêuticos para as mulheres transexuais, recomendados pela NOPCTDGES.

Tabela 4. Regimes de terapêutica hormonal para mulheres transexuais	
Estrogénio	
- Oral	
Estradiol	2.0 – 6.0 mg/dia
- Transdérmico	
Adesivo de estradiol (substituição a cada 3-5 dias)	0.025 – 0.2 mg/dia
- Parentérico	
Valerato de estradiol ou Cipionato de estradiol	5 – 30 mg IM a cada 2 semanas, ou 2 – 10 mg IM por semana
Antiandrogénicos	
Espironolactona	100 – 300 mg/dia
Acetato de ciproterona	25 – 50 mg/dia
Agonista LHRH	3.75 mg SC mensalmente, ou 11.25 mg SC a cada 3 meses

3.2.2. Efeito feminizante da terapêutica hormonal

A maioria das mulheres transexuais quando inicia o tratamento hormonal da transexualidade procura, principalmente, a aproximação das suas características físicas às atribuídas ao sexo feminino. A satisfação perante os resultados é um fator preditor da melhoria do bem-estar psicológico das pacientes com benefício na sua qualidade de vida (Mueller et al., 2017). Apesar de haver algumas alterações físicas desejadas pelas mulheres transexuais, por vezes, estas não atingem as expectativas das pacientes, que sentem necessidade de recorrer a intervenções cirúrgica de redesignação sexual.

Os efeitos feminizantes causados pela terapêutica hormonal descritos nas NOPCTDGES são alterações da composição corporal, nomeadamente a diminuição da massa muscular e concomitante aumento de massa gorda, o crescimento do tecido mamário e diminuição da pilosidade facial e corporal. Outras efeitos da terapêutica com estrogénio nas mulheres transexuais são a melhoria de sintomas de acne, diminuição do desejo sexual e da frequência das ereções espontâneas com disfunção sexual masculina associada (Hembree et al., 2017). Ao contrário do que acontece com a terapêutica

masculinizante, o tratamento hormonal das mulheres transexuais não tem efeito na modificação da voz (Bultynck et al., 2017). Contudo, algumas pacientes reportam uma sensação subjetiva de feminização da voz após o início da terapêutica.

Alterações da constituição corporal

O que tem sido registado pelos estudos observacionais publicados (Fisher et al., 2016; Klaver et al., 2017; Quirós et al., 2015) é uma associação entre o início da terapêutica hormonal das mulheres transexuais com um aumento da massa gorda e concomitante diminuição da massa magra, o oposto do que se verifica nos homens transexuais sob terapêutica com testosterona. Verifica-se, geralmente um aumento do IMC associado ao tratamento hormonal. O aumento da massa gorda parece ter uma distribuição preferencial nas pernas e regiões androide e ginoide (Klaver et al., 2018). Segundo a NOPCTDGES estas alterações da composição corporal começam a ser notórias após 3 a 6 meses do início da terapêutica, sem grande variação depois de 3 anos sob terapêutica femininizante.

Crescimento mamário e atrofia testicular

O tamanho mamário é uma característica importante para as mulheres transexuais (Fisher et al., 2016), por isso não é raro que recorram a técnicas cirúrgicas para atingir o seu objetivo. Porém, o tratamento hormonal pode provocar um aumento do tecido mamário *per se*, que segundo a NOPCTDGES ocorre até cerca de 3 anos após o início da administração de estrogénios. Por essa razão, não se recomenda que as pacientes sejam submetidas a mamoplastia sem cumprir pelo menos 2 anos de terapêutica com estrogénio, que é o tempo em que as mamas podem crescer só com o efeito das hormonas (Hembree et al., 2017). Todavia, menos de 20% atinge um estágio 4-5 na classificação de Tanner (Meyer et al., 1986) sem procedimentos cirúrgicos.

Um estudo de 2018 (De Blok et al., 2018) com uma amostra de 229 mulheres transexuais, observou que o crescimento mamário atingia um plateau ao fim de cerca de 6 meses do início do tratamento.

Em 2016, foi publicado um artigo que descrevia uma redução em cerca de 60% do tamanho testicular em mulheres transexuais ao fim de 2 anos do início do tratamento (Fisher et al., 2016).

Alterações dermatológicas

A testosterona atua sob as unidades pilosebáceas da pele. Assim, a terapêutica supressora de testosterona a que as mulheres transexuais são submetidas vai resultar na diminuição da atividade secretora das glândulas sebáceas com consequente diminuição da oleosidade da pele, e também numa ligeira diminuição do crescimento piloso corporal pela ausência do estímulo androgénico sobre os folículos pilosos. Segundo a NOPCTDGES, estas alterações começam a ser observadas durante o primeiro ano de terapêutica hormonal com supressão do nível sérico de testosterona (Hembree et al., 2017).

Tipicamente, a terapêutica femininizante não é suficiente para provocar cessação do crescimento dos pelos faciais nas mulheres transexuais (Yeung et al., 2019). Por isso, é comum que as mulheres transexuais sintam necessidade de recorrer a procedimentos de estética para diminuir o desenvolvimento dos pelos faciais e corporais. A eficácia dessas técnicas não está documentada.

Outras considerações

Estudos relativos à saúde sexual de pessoas transexuais e ao impacto da hormonoterapia na sua vida sexual são escassos, tendo sido publicado os primeiros só no ano passado. Num desses estudos, de 2020 (Defreyne et al., 2020b), analisou-se prospectivamente o efeito da terapêutica femininizante sobre a libido, e o que se verificou foi uma diminuição da libido durante os três primeiros meses de terapêutica, porém, ao fim de 3 anos sob terapêutica os valores foram maiores do que os registados no início do estudo.

3.2.3. Monitorização e segurança da terapêutica hormonal femininizante

Previamente ao início da terapêutica hormonal nas mulheres transexuais, condições patológicas que podem ser exacerbadas devem ser rastreadas e controladas quando diagnosticadas, quer com intervenção médica ou com alterações nos hábitos de vida, antes de iniciar hormonoterapia. Segundo a NOPCTDGES estas condições são a doença tromboembólica, neoplasias hormonosensitivas, doença cerebrovascular, hiperprolactinemia, hipertrigliceridemia e colelitíase (Hembree et al., 2017).

A NOPCTDGES, recomenda assim que a paciente seja seguida com visitas trimestrais durante o primeiro ano e anual ou bianualmente, posteriormente. Com principal foco nos níveis séricos de testosterona e de estradiol, uma vez que é quando se atinge e se mantém níveis suprafisiológicos destas hormonas que os efeitos adversos surgem mais frequentemente.

Na tabela 5, apresentam-se as recomendações da NOPCTDGES relativamente à monitorização da terapêutica hormonal nas mulheres transexuais (Hembree et al., 2017).

Tabela 5. Monitorização de mulheres transexuais sob terapêutica hormonal

A paciente deve ser observada trimestralmente durante o primeiro ano, e anual ou bianualmente nos anos seguintes. Cada visita deve incluir:

1. Avaliação das alterações físicas femininizantes, e controlo de reações adversas;
2. Medição dos níveis séricos da testosterona e estradiol
 - Testosterona deve ser < 50ng/dL
 - Estradiol deve manter-se no intervalo 100 – 200 pg/mL
3. No caso de terapêutica adjuvante com espironolactona, devem ser medidos os eletrólitos, especialmente o potássio.

O rastreio oncológico deve seguir as orientações para a população cisgénero.

Se baixo risco de osteoporose, o rastreio deve ser feito aos 60 anos, ou nas pacientes com incumprimento terapêutico.

Risco cardiovascular

Alguns estudos demonstram que as mulheres transexuais sob terapêutica hormonal apresentam maiores taxas de incidência de EAM, TVP e AVC (Getahun et al.,

2018; Mota et al., 2019b; Wierckx et al., 2013). Uma revisão publicada em 2019 (Mota et al., 2019a) apresenta estimativas de taxas de incidência destas doenças como sendo significativamente superiores do que as encontradas nos homens cisgénero. Mais concretamente, um aumento de 80% nos AVC e 355% na TVP. Noutra meta-análise, de 2017 (Maraka et al., 2017), associou-se a terapêutica femininizante ao aumento analítico dos triglicéridos, porém sem alterações nas HDL ou LDL. O aumento do risco cardiovascular identificado, parece ser atribuível ao estado de hipercoagulabilidade causado pela terapia hormonal.

Numa análise comparativa entre as formulações de estradiol (Ott et al., 2010), sugere-se que as opções que não sofrem efeito de primeira passagem pelo fígado, como o adesivo transdérmico, tenham menor impacto no aumento do risco protrombótico, e por isso a NOPCTDGES sugere o uso preferencial do estradiol transdérmico em mulheres transexuais mais velhas (40 – 50 anos), com maior risco de eventos tromboembólicos (Hembree et al., 2017).

Na literatura aparecem registos de tratamento com anticoagulação nas mulheres transexuais (Chan et al., 2017; Laidlaw and Irwig, 2013) que experienciam um evento cardiovascular, no entanto faltam estudos a longo termo que possam orientar um tratamento adequado nas mulheres transexuais após um evento tromboembólico.

As formulações injetáveis de estradiol, beneficiam pelo facto de não sofrer efeito de primeira passagem, e por isso provocar menor risco de eventos tromboembólicos, no entanto, provocam picos de estradiol com grandes flutuações, resultando numa monitorização mais complicada (Hembree et al., 2017).

O uso de acetato de ciproterona está associado a um acréscimo do risco cardiovascular, e por isso não deve ser usado mais do que o necessário. Fatores de risco cardiovascular modificáveis, como perfil lipídico, insulinoresistência e tensão arterial, devem ser vigiados de acordo com as normas para as mulheres cisgénero (Mota et al., 2019a).

Impacto ósseo

Curiosamente, verifica-se que as mulheres transexuais apresentam DMO baixa, mesmo antes de iniciar o tratamento hormonal (Van Caenegem et al., 2015). Sem haver justificações claras para este fato, alguns autores sugerem que se prende com um estilo de vida menos ativo e com a menor exposição solar, verificada pelo défice de vitamina D, regularmente identificado nestas pessoas (Van Caenegem et al., 2013; Wiepjes et al., 2018).

O estrogénio é a hormona sexual mais importante para a preservação da massa óssea, o que justifica o fato de os estudos que se dedicaram à investigação do impacto na massa óssea da terapêutica femininizante, não terem registado um impacto negativo (Mota et al., 2019a). Alguns destes estudos verificaram ainda que as taxas de fraturas nas mulheres transexuais são, por norma, baixas, em comparação com a população masculina cisgénero.

Numa meta-análise de 2017, com estudos que engobaram no total 392 mulheres transexuais (Wiepjes et al., 2017), observou-se um aumento significativo da massa óssea ao nível da coluna lombar, mas sem alterações nos ossos da anca.

Tendo em conta esta informação, torna-se claro que a interrupção total da hormonoterapia em mulheres transexuais após orquidectomia leva a perda óssea, da mesma forma que acontece em mulheres cisgénero após a menopausa (Hembree et al., 2017), uma vez que deixa de haver produção de testosterona para ser convertida em estrogénio no tecido adiposo, e por outro lado interrompe-se a administração exógena do estradiol.

Risco oncológico

Um estudo com uma amostra de mais de 2000 mulheres transexuais (Gooren et al., 2013), reportou não haver um risco aumentado de cancro da mama nas mulheres transexuais sob hormonoterapia comparativamente ao risco das mulheres cisgénero. Outro estudo, com uma amostra de cerca de 5000 pessoas transgénero, feito nos Estados Unidos da América (Brown G.R. e Jones K.T., 2015) identificou apenas 9 casos

de cancro da mama, dos quais 2 ocorreram em mulheres transexuais e 7 em homens transexuais. Outros estudos posteriores chegaram à conclusão de que as mulheres transexuais sob hormonoterapia apresentam maior risco de cancro da mama relativamente a população de homens cisgénero, mas o risco permanece inferior ao das mulheres cisgénero (Mota et al., 2019a). Apesar da reduzida informação na literatura, tem-se vindo a associar o uso de acetato de ciproterona a um aumento do risco de neoplasia mamária em mulheres transexuais (Gava et al., 2016). Pelo que se reforça a necessidade de não o continuar mais tempo do que o necessário.

Relativamente ao cancro da próstata, observa-se uma diminuição do risco após o início da terapêutica feminizante. Até 2017, encontravam-se apenas 10 casos reportados na literatura⁹⁷, assumindo-se como uma ocorrência muito rara nas mulheres transexuais. Com base nesta evidência, a NOPTDGES sugere que o rastreio siga as mesmas orientações para os homens cisgénero. Numa revisão de 2019, sugere-se que um nível de PSA > 1.0 ng/mL, deve ser suspeito em mulheres transexuais (Mota et al., 2019a).

A associação do acetato de ciproterona com o estradiol causa uma ligeira elevação da produção da prolactina (Mota et al., 2019a), o que levou a suspeitar-se que pudesse haver um aumento da incidência de prolactinomas nas mulheres transexuais. Num estudo recente, os autores reportam que a prevalência de prolactinomas em mulheres transexuais parece ser semelhante à prevalência em mulheres cisgénero, portanto, monitorizações regulares da prolactinémia não parecem ser necessárias. A NOPCTDGES, recomenda uma medição antes do início do tratamento e posteriormente a cada 2 anos (Hembree et al., 2017).

Outra associação negativa à terapêutica com acetato de ciproterona é o aumento da incidência de meningiomas em mulheres transexuais 4 vezes superior à incidência em mulheres cisgénero e 12 vezes superior ao que se verifica nos homens cisgénero (Mota et al., 2018; Ter Wengel et al., 2016). No entanto, continua a ser muito rara a ocorrência de meningiomas em mulheres transexuais, e por isso rastreio de rotina não é necessário.

4. Análise retrospectiva de uma amostra de pacientes

4.1. Método

Foi realizada uma análise retrospectiva de uma amostra de 18 pacientes seguidos em consulta de andrologia por DG, no Hospital de Santa Maria, em Lisboa. Os dados analisados foram recolhidos através dos respetivos processos clínicos, preservando o anonimato dos indivíduos em causa. Dos 18 pacientes, 1 apresentava diagnóstico inconclusivo e duvidoso de DG, pelo que foi excluído da presente análise. Foi coletada informação relativamente à presença de patologia psiquiátrica associada, idade das primeiras manifestações de transexualidade, idade do diagnóstico de DG, orientação sexual, apoio familiar, terapêutica de experiência de vida e terapêutica cirúrgica.

4.2. Resultados

Foram analisados os processos clínicos de 17 pacientes com diagnóstico inequívoco de DG. O paciente seguido há mais tempo era seguido desde 2016 e os seguidos há menos tempo tiveram a primeira consulta em 2020. Dos 17 casos, faziam parte 8 homens transexuais, com idades compreendidas entre 21 e 38 anos, e 9 mulheres transexuais, com idades compreendidas entre os 24 e 37 anos.

Verificou-se que dos 17 doentes, 4 tinham patologia psiquiátrica associada, nomeadamente, 1 paciente com perturbação de ansiedade generalizada, 1 com dependência de álcool e outras drogas e 2 com perturbação depressiva, tendo 1 deles realizado tentativa de suicídio.

Quanto à orientação sexual, a maioria identificava-se como heterossexual, havendo 4 pacientes que se identificavam como bissexuais.

Relativamente ao apoio familiar face à condição da transexualidade, observaram-se 2 situações de não aceitação com conseqüente expulsão de casa por parte dos progenitores, nos restantes casos a condição foi aceite, embora nem sempre desde o início. Todos os pacientes referiram que o início das manifestações da disforia de género, isto é, sensação de estar num corpo errado, usar roupas tipicamente

atribuídas ao sexo oposto, entre outras, foi numa idade inferior aos 8 anos, antes da puberdade. Houve apenas um caso em que, embora as manifestações iniciais tivessem sido entre os 5 e 6 anos, só foram valorizadas pelo próprio aos 15 anos. Em contraste com a idade do aparecimento das primeiras manifestações, todos os pacientes foram diagnosticados após a puberdade, e por isso, nenhum deles foi submetido a terapêutica de supressão do desenvolvimento pubertário.

Todas as mulheres transexuais fizeram terapêutica com estrogénio oral, das quais 4 fizeram terapêutica adjuvante só com antiandrogénio, 1 fez terapêutica adjuvante só com um agonista de LHRH e 4 necessitaram de terapêutica adjuvante com antiandrogénio e agonista de LHRH. Em todos os casos o antiandrogénio usado foi o acetato de ciproterona e o agonista de LHRH foi o acetato de Goserrelina. Após o início da terapêutica, observou-se um aumento mamário para o estágio 2 de Tanner em 5 das 9 mulheres transexuais. O único efeito indesejado registado foi a diminuição da libido, reportado por apenas uma paciente. 2 destas mulheres referiram recorrer a técnicas de depilação a laser.

Dos 8 homens transexuais, 1 ainda não tinha iniciado terapêutica hormonal à data do último registo de consulta. Os restantes 7 pacientes estavam a fazer testosterona com enantato de testosterona por via IM e apenas 2 necessitaram de terapêutica adjuvante com acetato de goserrelina, agonista de LHRH, sendo que 1 deles já a tinha interrompido à data do último registo de consulta. Não houve reportes de efeitos adversos da terapêutica masculinizante, e as alterações mais observadas foram clitoromegália e amenorreia.

Relativamente à terapêutica cirúrgica, das 9 mulheres transexuais, 2 foram submetidas a mamoplastia e apenas 1 fez penectomia, orquiectomia e vaginoplastia. Nos homens transexuais, 3 foram submetidos a mastectomia, tendo sido apenas 1 feita em Portugal, e outro fez mastectomia com histerectomia, ooforectomia e faloplastia.

4.3. Discussão

A presente análise retrospectiva teve como objeto de estudo 17 processos clínicos de pacientes com DG seguidos em consulta de andrologia com as primeiras consultas

desde 2016 até 2020. Devido ao número reduzido de pacientes e de consultas de seguimento, os dados analisados não poderão ser generalizados para toda a população, mas podem dar uma ideia da situação em Portugal.

O diagnóstico da DG é feito por um profissional de saúde mental, (psiquiatra, psicólogo ou sexólogo) com base na classificação do DSM-5, no entanto a abordagem e o seguimento da terapêutica médica são da responsabilidade do endocrinologista, que se vê sem meios objetivos de confirmar o diagnóstico nos casos em que possa haver dúvida. Em 18 referências à consulta de andrologia por DG, houve apenas 1 caso questionável, o que sugere que em grande parte das situações a referência é bem feita com muito poucos erros de diagnóstico.

Segundo a literatura, é frequente existir comorbidades psiquiátricas em pacientes com DG, sendo as mais comuns as perturbações depressivas e de ansiedade (Mueller et al., 2017). Nesta análise, os dados vão de encontro com o descrito na literatura relativamente às comorbidades psiquiátricas. Dos 17 participantes, 4 apresentavam psicopatologia, nomeadamente 2 situações de perturbação depressiva major e 1 perturbação de ansiedade generalizada. De acordo com a literatura, cerca de 40% das pessoas transexuais têm pensamentos suicidas, sendo que na nossa amostra de pacientes, há 1 caso de tentativa de suicídio descrito. Assim, há uma necessidade de avaliar a existências de psicopatologia nestas pessoas, de forma que possam ser abordadas e controladas antes do início do tratamento hormonal.

A orientação sexual e identidade de género são dois conceitos independentes, sendo que o primeiro tem a ver com o género das pessoas com quem se tem uma atração sexual, e o segundo tem a ver com o género com que a pessoa se identifica. Por isso não existe, necessariamente, uma ligação entre os dois conceitos, isto é, uma pessoa transexual pode se identificar como homossexual, bissexual, heterossexual, entre outros. Na presente análise verificou-se que nenhum dos pacientes se identificava como homossexual, enquanto 13 se identificavam como heterossexual e 4 assumiam-se bissexuais. Claramente, a maioria dos pacientes assume-se heterossexual, no entanto para aferir se existe uma relação entre a transexualidade e a orientação sexual e qual é essa relação, seria necessária uma amostra de participantes muito maior.

Todos os pacientes reportam para a infância o início das manifestações da DG, nomeadamente, usar as roupas ditas para o sexo oposto, preferência por brincadeiras com as crianças do sexo oposto e sensação de sofrimento psicológico quando obrigadas a vestir as roupas do género que lhes fora atribuído à nascença, entre outras. Este dado sugere que em quase todos os casos, o diagnóstico podia ter sido feito logo durante a infância, em vez de na idade adulta, como foi o caso em todos os casos analisados. A principal vantagem de um diagnóstico precoce é a possibilidade de bloquear a puberdade, um período da vida traumatizante e causador de extremo sofrimento psicológico para a maioria das pessoas transexuais. Durante a puberdade o corpo passa por alterações físicas irreversíveis, mesmo com a terapêutica hormonal da DG, pelo que quando possível, a puberdade deve ser bloqueada até o indivíduo chegar à idade legal, no país em que vive, para iniciar a terapêutica hormonal de transição de género, com uma melhor e mais satisfatório resultado final. Da mesma forma que cada vez mais se diagnosticam outras situações comprometedoras da qualidade de vida durante a infância, como a síndrome de défice de atenção e hiperatividade, de forma a iniciar o tratamento mais precocemente diminuindo o impacto da condição ao longo da vida, o mesmo deveria começar a ser feito relativamente à disforia de género.

No que toca ao regime da terapêutica hormonal adotado para as mulheres transexuais, verificou-se uma preferência pelo acetato de ciproterona como antiandrogénio e acetato de goserrelina como agonista de LHRH e todas as pacientes faziam suplementação de estrogénio com estradiol oral. Apesar de a formulação oral do estradiol apresentar maior risco trombogénico, nenhuma das pacientes tinha mais de 40 anos à data do último registo clínico. Ao contrário do indicado pela NOPCTDGES, em quase metade dos casos o uso de estradiol com um agente antiandrogénico ou um agonista de LHRH, não foi suficiente para suprimir a produção endógena de testosterona. Em 4 das mulheres transexuais foi necessária associação do agente antiandrogénico e agonista de LHRH com o estradiol. Em mais de metade das participantes, observou-se aumento do tamanho mamário após o início do tratamento hormonal, até o estágio 2 de Tanner. O único efeito indesejado reportado foi uma diminuição da libido, registado no processo clínico de uma paciente.

Dos 7 homens transexuais que já tinham começado o tratamento hormonal, todos estavam sob testosterona na forma de enantato de testosterona administrado por via IM. Porém, houve necessidade de administração de acetato de goserrelina a 2 dos pacientes pelo fato de a testosterona isolada, não ter sido eficaz na supressão da produção endógena de estrogénio. Na NOPCTDGES, admite-se o uso de agonista de LHRH para bloqueio da puberdade em rapazes transexuais, no entanto não é sugerido o seu uso em homens transexuais adultos, por se assumir que a testosterona isolada é suficiente para a supressão da função ovárica. Nesta pequena amostra de pacientes com DG, observou-se que isso nem sempre acontece, e que o uso de agonista de LHRH pode ser usado também em homens transexuais adultos, com a mesma segurança e eficácia registada no seu uso pelas mulheres transexuais. Até à data do último registo clínico de cada paciente, não houve reporte de algum efeito adverso da terapêutica masculinizante.

Uma das dificuldades que as pessoas transexuais encontram no caminho para a concretização da sua felicidade, através do processo de transição de género, é a falta de apoio do seu núcleo familiar. Verificou-se que a maioria das famílias destes pacientes acabou por aceitar a situação, embora nem sempre desde o início. No entanto, 2 pacientes admitiram ter sido expulsos de casa pelos progenitores devido ao fato de serem transexuais.

Todos os pacientes analisados admitiram estar satisfeitos com a sua evolução. Estes dados sugerem que cada caso deve ser avaliado individualmente e a terapêutica ajustada consoante a evolução específica de cada um dos pacientes com DG.

Uma das etapas no processo de transição de género, para os pacientes que a desejam é a cirurgia de redesignação sexual, que engloba a cirurgia mamária e genital. Dos pacientes analisados, apenas 2 mulheres transexuais foram submetidas a mamoplastia e apenas 1 fez penectomia, orquiectomia e vaginoplastia. Quanto aos homens transexuais, 3 foram submetidos a mastectomia, tendo sido apenas 1 feita em Portugal, e outro fez mastectomia com histerectomia, ooforectomia e faloplastia. Em Portugal as cirurgias podem ser realizadas na Unidade de Reconstrução Génito-Urinária e Sexual, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra ou, desde 2016, no Centro

Hospitalar de São João, no Porto (Marques Sá, 2017). No entanto, por razões que ainda não são claras, os dados sugerem que ainda há uma baixa taxa de pacientes que conseguem realizar estas cirurgias em Portugal.

5. Conclusão

Apesar da questão da transexualidade sempre ter existido na nossa sociedade, durante vários séculos foi algo que a medicina simplesmente não abordava. Felizmente, verificou-se um despertar geral para esta situação já no século 20, quando se começaram a criar as primeiras *guidelines* para a abordagem médica destes indivíduos. Nos últimos 20 anos observou-se um aumento exponencial no número de artigos científicos acerca deste tema, desde estudos, revisões e meta-análises, procurando sempre a otimização da terapêutica hormonal, minimizando os possíveis efeitos adversos oferecendo aos pacientes uma abordagem eficaz e segura.

As *guidelines* publicadas, como a da *Endocrine Society* de 2017 (Hembree et al., 2017) e a da *World Professional Association for Transgender Health* versão 7 de 2012 (Coleman et al., 2012), são as bases atuais para a abordagem médica das pessoas com DG. No entanto, devido à relativa baixa evidência científica, grande parte das suas recomendações tem por base a experiência clínica observada ao longo dos anos ou os protocolos de terapêutica hormonal usados em pessoas cisgénero com hipogonadismo, o que reforça a necessidade de haver mais investimento no estudo da DG, com ensaios em que participem amostras maiores de indivíduos com DG, com seguimento a longo prazo que contribuam para a identificação e quantificação dos possíveis riscos da terapêutica hormonal.

Após a revisão realizada conclui-se que a abordagem médica atualmente usada para a DG, baseada nas *guidelines* referidas e com supervisão de um profissional médico com experiência na área da transexualidade, revela uma taxa de efeitos adversos e clinicamente significantes muito reduzida, com eventos que ponham em risco a vida do paciente muito raros. Contudo, recomenda-se que o profissional responsável pelo seguimento da terapêutica hormonal, faça uma abordagem individualizada a cada paciente de forma a obter os melhores resultados possíveis, promovendo a satisfação do indivíduo com claro benefício na sua qualidade de vida e bem-estar psicológico. Na análise retrospectiva apresentada neste trabalho, confirma-se que por vezes há necessidade de alterar a estratégia terapêutica para além do que é recomendado pelas *guidelines* internacionais, como quando há necessidade de adicionar o agonista LHRH

em homens transexuais adultos em que a terapêutica isolada com testosterona não é suficiente para a supressão da produção endógena dos estrogénios.

Este é um tema com o qual poucos profissionais de saúde se sentem à vontade, e isso deve-se em grande parte pela ausência do tema no currículo da maioria das faculdades de medicina atuais. Apesar da incidência da DG ser relativamente baixa, tem-se verificado um aumento na sua incidência, por isso torna-se cada vez mais importante a introdução do tema nas faculdades de medicina de forma a facilitar o acesso das pessoas com DG aos cuidados de saúde e a médicos competentes nesta área.

Um dos maiores obstáculos na vida e saúde das pessoas com DG prende-se com o preconceito e estigma da sociedade em que se inserem, ocorrendo, frequentemente, situações de discriminação e violência contra eles, com graves efeitos a nível do seu bem-estar psicológico. A estratégia que podemos adotar para o combate ao preconceito e discriminação passa pela educação das pessoas perante a transexualidade, com a exposição do tema e desconstrução de todos os preconceitos errados que existem.

6. Referências

Asscheman, H., et al., (1989). Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. *Metabolism*, 38(9): 869–873.

Asscheman, H., et al., (2011). A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol*, 164(4):635–642.

Benjamin H. (1967). The transsexual phenomenon. *Trans N Y Acad Sci*, 29(4):428–430.

Berra, M., et al., (2006). Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian J Androl*, 8(6):725–729.

Brown, G.R. and Jones, K.T., (2015). Incidence of breast cancer in a cohort of 5,135 transgender veterans. *Breast Cancer Res Treat*, 149(1):191–198.

Bullough VL. (1975) Transsexualism in history. *Arch Sex Behav*, 4(5):561–571.

Bultynck, C., et al., (2017). Self-perception of voice in transgender persons during cross-sex hormone therapy. *Laryngoscope*, 127(12):2796-2804.

Chan, W., et al., (2017). Deep vein thrombosis in a transgender woman. *CMAJ*, 189(13):E502–E504.

Cheung, A.S., et al., (2018). Sociodemographic and Clinical Characteristics of Transgender Adults in Australia. *Transgender health*, 3(1):229-238.

Cheung A.S., et al., (2021). Approach to interpreting common laboratory pathology tests in transgender individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(3):893-901.

Coleman, E., et al., (2012). Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *International Journal of Transgenderism*, 13(4): p. 165-232.

Colizzi, M., et al., (2015). Concomitant psychiatric problems and hormonal treatment induced metabolic syndrome in gender dysphoria individuals: a 2 year follow-up study. *J Psychosom Res*, 78(4):399–406.

Cosyns, M., et al., (2014). Voice in female-to-male transsexual persons after long-term androgen therapy. *Laryngoscope*, 124(6):1409–1414.

Cupisti, S., et al., (2010). The impact of testosterone administration to female-to-male transsexuals on insulin resistance and lipid parameters compared with women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 94(7): 2647–2653.

De Blok, C.J.M., et al., (2018). Breast development in transwomen after 1 year of cross-sex hormone therapy: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*, 103(2):532–538.

De Blok, C.J.M., et al., (2019). Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the netherlands. *BMJ*, 365:l1652.

Defreyne, J., et al., (2019). No correlation between serum testosterone levels and state-level anger intensity in transgender people: Results from the European Network for the Investigation of Gender Incongruence. *Hormones and behavior* 110, 29-39.

Defreyne, J. (2020a). Lower serum estradiol levels in assigned female at birth transgender people with initiation of testosterone therapy: results from the european network for the ivestigation of gender incongruence. *LGBT Health*, epub prévio à publicação.

Defreyne, J., et al., (2020b). Sexual desire changes in transgender individuals upon initiation of hormone treatment; results from the longitudinal ENIGI study. *J Sex Med*, 17(4): 812-825.

Defreyne, J., et al., (2020c). Vaginal bleeding and spotting in transgender men after initiation of testosterone therapy: a prospective cohort study (ENIGI). *International Journal of Transgender Health*, 21(2): 163-175.

Dhejne, C., et al., (2011). Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One*, 6(2):e16885.

Drescher, J., et al., (2012). Minding the body: situating gender identity diagnoses in the ICD-11. *Int Rev Psychiatry*, 24(6):568–577.

Elamin, M.B., et al., (2010). Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol*, 72(1):1–10.

Evans, S., et al., (2008). The relationship between testosterone and vocal frequencies in human males. *Physiol Behav*, 93(4–5):783–788.

Fisher, A.D., et al., (2016). Cross-sex hormone treatment and psychobiological changes in transsexual persons: two-year follow-up data. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(11):4260–4269.

Gava, G., et al., (2016). Cyproterone acetate vs leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 85(2):239–246.

Getahun, D., et al., (2018). Cross-sex Hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons. *Ann. Intern. Med*, 169:205–213.

Giltay, E.J., et al., (2004). Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol*, 180(1):107–112.

Giltay, E.J. and Gooren, L.J. (2000). Effects of sex steroid deprivation/administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(8):2913–2921.

Goh, H.H. and Ratnam, S.S., (1997). Effects of hormone deficiency, androgen therapy and calcium supplementation on bone mineral density in female transsexuals. *Maturitas*, 26(1):45–52.

Goodman, N.F., et al., (2015). American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome—part 2. *Endocr Pract*, 21(12): 1415–1426.

Gooren, L.J., et al., (2008). Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(1):19–25.

Gooren, L.J., et al., (2013). Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med*, 10(12):3129–3134.

Gooren, L.J., et al., (2014a). Cardiovascular disease in transsexual persons treated with cross-sex hormones: reversal of the traditional sex difference in cardiovascular disease pattern. *Eur J Endocrinol*, 170(6):809–819.

Gooren, L.J., (2014b). Management of female-to-male transgender persons: medical and surgical management, life expectancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 21(3):233–238.

Gooren, L.J. and Giltay, E.J. (2014). Men and women, so different, so similar: observations from cross-sex hormone treatment of transsexual subjects. *Andrologia*, 46(5):570–575.

Grant, J.M., et al., (2011). *Injustice at Every Turn: A Report of the National Transgender Discrimination Survey*. National Center for Transgender Equality and National Gay and Lesbian Task Force, Washington, DC [s.l.]

Gulanski, B.I., et al., (2020). Compromised endothelial function in transgender men taking testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 92(2):138-144.

Hembree, W.C., et al., (2017). Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(11): 3869–3903.

Iannantuoni, F., et al., (2021). Testosterone administration increases leukocyte-endothelium interactions and inflammation in transgender men. *Fertil Steril*, 115(2):483-489.

Irwig, M.S., et al., (2017). Effects of testosterone on the transgender male voice. *Andrology*, 5(1):107–112.

Jacobeit, J.W., et al., (2009). Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *Eur J Endocrinol*, 161(5):795–798.

Klaver, M., et al., (2017). Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis. *Andrologia*, 49(5).

Klaver, M., et al., (2018). Changes in regional body fat, lean body mass and body shape in trans persons using cross-sex hormonal therapy: results from a multicenter prospective study. *Eur J Endocrinol*, 178(2):163–171.

Laidlaw, E. and Irwig, M.S., (2013). Risks and benefits of estrogen therapy for a male-to-female transsexual with a prothrombin gene mutation. *Endocr Pract*, 19(6):e150–e153.

Maraka, S., et al., (2017). Sex steroids and cardiovascular outcomes in transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Clin EndocrinolMetab*, 102(11): 3914–3923.

Marques Sá, J.P., (2017). Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina da Universidade do Porto: TRATAMENTO DA DISFORIA DE GÉNERO. Consultado a 15 de novembro de 2020 em <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/109245/2/233713.pdf>

Meyer, W.J. III, et al., (1986). Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav*, 15(2):121–138.

Miyajima, T., et al., (2012). A study of changes in bone metabolism in cases of gender identity disorder. *J Bone Miner Metab*, 30(4):468–473.

Moreno-Arrones, O.M., et al., (2017). Therapeutic experience with oral finasteride for androgenetic alopecia in female-to-male transgender patients. *Clin Exp Dermatol*, 42(7): 743–748.

Mota, N.M., et al., (2018). The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. *Brain*, 141:2047–2054.

Mota, N.M., et al., (2019a). Evaluation and treatment of gender-dysphoric/gender incongruent adults. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2019 Jul 21.

Mota, N.M., et al., (2019b). The occurrence of acute cardiovascular events in transgender individuals receiving hormone therapy: results from a large cohort study. *Circulation*, 139(11):1461-1462.

Mueller, A., et al., (2010). Effects of intramuscular testosterone undecanoate on body composition and bone mineral density in female-to-male transsexuals. *J Sex Med*, 7(9):3190–3198.

Mueller, S.C., et al., (2017). Transgender research in the 21st century: a selective critical review from a neurocognitive perspective. *Am J Psychiatry* 174:12, 1155-1162.

Nolan, B.J., et al., (2021). Prevalence of polycythemia with different formulations of testosterone therapy in transmasculine individuals. *Intern Med J*, 51(6): 873-878.

Ott, J., et al., (2010). Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertil Steril*, 93(4):1267–1272.

Pelusi, C., et al., (2014). Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med*, 11(12):3002–3011.

Quirós, C., et al., (2015). Effect of crosssex hormone treatment on cardiovascular risk factors in transsexual individuals. Experience in a specialized unit in Catalonia. *Endocrinol Nutr*, 62(5):210–216.

Ristori, J., et al., (2020). Hormonal treatment Effect on sexual distress in transgender persons: 2-year follow-up data. *J Sex Med*, 17: 142-151.

Roberts, T.K., et al., (2014). Interpreting laboratory results in transgender patients on hormone therapy. *Am J Med*, 127(2):159–162.

Scharff, M., et al., (2019). Change in grip strength in trans people and its association with lean body mass and bone density. *Endocr Connect*, 8(7):1020-1028.

Stevenson, M.O., and Tangpricha, V., (2019). Osteoporosis and Bone health in transgender persons. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 48(2):421-427.

T'Sjoen, G., et al., (2019). *Endocrinology of transgender medicine*. 40:1, 97-117.
Consultado a 11 de Abril de 2021 em <https://academic.oup.com/edrv/article/40/1/97/5123979>

Ter Wengel, P.V., et al., (2016). Meningiomas in three male-to-female transgender subjects using oestrogens / progestogens and review of the literature. *Andrologia*, 48(48):1130–37.

Van Caenegem, E., et al., (2012). Bone mass, bone geometry, and body composition in female-to-male transsexual persons after long-term cross-sex hormonal therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(7):2503–2511.

Van Caenegem, E., et al., (2013). Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy. *Bone*, 54:92–97.

Van Caenegem, E., et al., (2015). Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men during testosterone treatment: 1-year follow-up data from a prospective case-controlled study (ENIGI). *Eur J Endocrinol*, 172(2):163–171.

Van Caenegem, E. and T'Sjoen G, (2015). Bone in trans persons. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 22(6): 459–466.

Van Kesteren, P., et al., (1998). Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48(3):347–354.

Velho, I., et al., (2017). Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *Andrology*, 5(5):881–888.

Watt, S.O., et al., (2018). Masculine voices predict well-being in female-to-male transgender individuals. *Arch Sex Behav*. 47(4):963–972.

Weinand, J.D., and Safer, J.D., (2015). Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; a review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol*, 2(2):55–60.

Wiepjes, C.M., et al., (2017). Bone mineral density increases in trans persons after 1 year of hormonal treatment: a multicenter prospective observational study. *J Bone Miner Res*, 32(6): 1252–1260.

Wiepjes, C.M., et al., (2018). Bone Safety During the First Ten Years of Gender-Affirming Hormonal Treatment in Transwomen and Transmen. *J. Bone Miner Res*, 34(3):447-454.

Wierckx, K., et al., (2012). Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med*, 9(10):2641–2651.

Wierckx, K., et al., (2013). Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol*, 169(4):471–478.

Wierckx, K., et al., (2014a). Crosssex 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 [published correction appears in *J Sex Med*. 2016;13(4):732]. *J Sex Med*, 11(8): 1999–2011.

Wierckx, K., et al., (2014b). Sexual desire in trans persons: associations with sex reassignment treatment. *J Sex Med*, 11(1):107–118.

Wierckx, K., et al., (2014c). Short- and long-term clinical skin effects of testosterone treatment in trans men. *J Sex Med*, 11(1):222–229.

Yeung, H., et al., (2019). Dermatologic conditions in transgender populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 48(2):429-440.

Zucker, K. J. (2017). Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health* 14, 404–411.