1 2 9 0

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TIAGO COSTA MATOS

DISFORIA DE GÉNERO: REVISÃO DO TRATAMENTO HORMONAL

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dra. Sandra Cristina Isabel Rodrigues Paiva

Doutora Maria Leonor Viegas Gomes

ABRIL 2021

DISFORIA DE GÉNERO:
REVISÃO DO TRATAMENTO HORMONAL

Tiago Costa Matos (1)

Dra. Sandra Cristina Isabel Rodrigues Paiva (2)

Doutora Maria Leonor Viegas Gomes (2,3,4)

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Assistente Graduada de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal
3. Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
4. Regente da Unidade Curricular de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico:

tmatos10@gmail.com

ÍNIDICE

LISTA DE ABREVIATURAS…….4

RESUMO / ABSTRACT..……..5

PALAVRAS-CHAVE / KEY WORDS……...8

INTRODUÇÃO……...9

METODOLOGIA……..11

INCONGRUÊNCIA DE GÉNERO OU DISFORIA DE GÉNERO……12

PRINCÍPIOS BASE PARA PRÁTICA CLÍNICA ……..14

DIAGNÓSTICO……18

BLOQUEIO HORMONAL DA PUBERDADE……..21

TRATAMENTO HORMONAL DE REATRIBUIÇÃO SEXUAL ……...24

SEGURANÇA ……..31

MONITORIZAÇÃO……..36

DISCUSSÃO ……..39

CONCLUSÃO ……43

ANEXO – TABELAS ……..44

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS…….50

LISTA DE ABREVIATURAS

DOB – Densitometria óssea bifotónica

DG – Disforia de género

DSM – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [5ª edição; 2013]

FtM – Homem transgénero, do inglês *Female-to-Male*

FSH – Hormona folículo-estimulante, do inglês *Follicle-stimulating hormone*

GnRH – Gonadoliberina, do inglês *Gonadotropin-releasing hormone*

ICD – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, do inglês *International Classification of Diseases*

IG – Incongruência de género

IMC – Índice de massa corporal

LH – Hormona luteinizante, do inglês *Luteinizing hormone*

MtF – Mulher transgénero, do inglês *Male-to-Female*

SAN – Sexo atribuído ao nascimento

THRS – Terapêutica Hormonal de Reatribuição Sexual

BHP – Bloqueio Hormonal da Puberdade

OMS – Organização Mundial de Saúde

WPATH – Associação Profissional Mundial para a Saúde Transgénero, do inglês *World Professional Association for Transgender Health*

RESUMO

A disforia de género é uma entidade que tem merecido atenção crescente da sociedade civil, e consequentemente da Medicina, em particular da Psiquiatria, Sexologia e Endocrinologia. Nos últimos anos tem havido um aumento significativo das pessoas que procuram cuidados de saúde nesta área. Ainda assim não tem um foco global no ensino médico.

Com base neste facto, efetuou-se uma revisão que abrange as alterações que tem sofrido nos últimos anos, os cuidados que os clínicos devem ter ao lidar com indivíduos transgénero, os seus critérios de diagnóstico, as terapêuticas disponíveis, assim como os seus efeitos secundários e a sua monitorização clínica, imagiológica e laboratorial, necessária para o seu seguimento adequado.

De forma a obter a informação integrada nesta revisão foi feita uma pesquisa na base de dados da PubMed, incluindo publicações de todas as categorias em línguas portuguesa e/ou inglesa, datadas desde 2013 até 2020. Cada referência foi avaliada a partir do resumo de forma a selecionar, para leitura integral e posterior inclusão nesta revisão, os que mais concretamente abordassem a temática.

A disforia de género, com as recentes mudanças no paradigma social, tem sofrido alterações no seu diagnóstico e nomenclatura, demonstrados pelas alterações propostas para a nova ICD-11, com implementação prevista em 2022. Também os princípios de base para gestão destes indivíduos têm sido alterados, adaptando as novas terminologias e cuidados específicos de forma a promover a sua saúde e bem-estar geral.

As terapêuticas disponíveis podem ser implementadas em diferentes fases. O bloqueio hormonal da puberdade, tem a dupla função de minimizar a disforia de género na infância, assim como de estender a sua fase diagnóstica ao facilitar a transição social destes jovens. Para tal, são utilizados análogos da GnRH. Mais tarde, é feita a implementação da terapêutica hormonal de reatribuição sexual, utilizando testosterona para virilização ou estrogénios aliados a anti androgénios para feminização. Estas terapêuticas permitem a estes indivíduos finalmente expressar a sua identidade de género, beneficiando assim o seu prognóstico psicológico, social e o seu bem-estar geral.

As presentes terapêuticas têm um bom perfil de segurança a curto e médio prazo, no entanto, não estão isentas de efeitos secundários. Destes destacam-se os efeitos cardiovasculares, nomeadamente, o risco de eritrocitose na terapêutica com testosterona, e o risco de eventos tromboembólicos na terapêutica com estrogénios. Ainda assim, com a melhoria nas formulações existentes aliada à monitorização recomendada, têm se tornado menos significantes.

A consciencialização para a angústia sofrida por esta população e para as formas de a diminuir é essencial para a melhoria dos cuidados que necessitam.

ABSTRACT

Gender dysphoria has had an increased attention in the civil society, and therefore in Medicine, particularly in Psychiatry, Sexology and Endocrinology. Yet, it still does not have a global focus on medical school's curriculum.

Based on this fact, a review was carried out that covers the recent changes it has suffered, the special base care transgender individuals need, its diagnosis criteria, the types of therapy available, as well as the effects of said therapy and the supervision it needs.

To obtain the information used in this article, a search was carried out in the PubMed database, which included publications of all categories published in Portuguese and/or English dated from 2013 to 2020. The selection of the most appropriate articles for posterior complete reading and inclusion in this review was carried out based on the reading of the abstract of each one.

With the recent changes in the social paradigm, gender dysphoria has also suffered changes in its diagnosis and nomenclature. This is demonstrated by the proposed changes for the new ICD-11, that will be implemented in 2022. The base principles of care of these individuals have also been altered, adapting to the new terminologies and to the special care used to promote health and well-being.

The available therapies can be implemented in different phases. The first available one is the puberty suppression therapy, used for both alleviating the gender dysphoria in childhood, as well as, extending its diagnostic phase with the easing of the social transition. To do so, it is used GnRH analogues. Later, the implementation of gender affirmation therapy is made, using testosterone for virilization or oestrogens allied with antiandrogens for feminization. These therapies allow transgender individuals to fully express their gender identity, and so, improving their psychological and social prognosis, as well as their well-being.

Both types of therapies have a good security profile at short and medium term, yet they are not free of adverse effects. The cardiovascular effects, namely, the risk of polycythaemia with the therapy with testosterone, and the risk of thromboembolic events with the use of oestrogens, are the most common. Still, with the improvement of the formulations used in treatment, as well as the better control used, they have become less significant.

Awareness for the distress suffered by this population and for the ways to alleviate said distress are essential to improve the medical care they need.

PALAVRAS-CHAVE / KEY WORDS

Disforia de género; Transgénero; Tratamento hormonal; Impacto metabólico

Gender dysphoria; Transgender; Hormonal treatment; Metabolic impact

INTRODUÇÃO

A disforia de género (DG) é, sem dúvida, uma das áreas da Endocrinologia, e mesmo da Medicina em geral, com maior desenvolvimento recente. Nas últimas décadas tem emergido tanto no plano médico, como no cultural e de direitos humanos.[1,2] Esta emergência tem sido acompanhada por um aumento drástico do número de pessoas procurando tratamento para tal.[3–6] Contudo, não tem ainda um foco global no que toca ao ensino médico.[1]

Apesar deste aumento da procura do seu tratamento e resolução, a prevalência de DG está ainda subestimada.[1,3,6] Estudos para mais corretamente estimar a sua prevalência e incidência são ainda escassos.[6] Embora haja uma maior aceitação social, o estigma ainda ocorre, dificultando a sua concretização. Dados recentes demonstram ainda uma distribuição desequilibrada do acesso a cuidados de saúde aos indivíduos transgénero, quer por tratamento desigual, quer por recusa de tratamento ou mesmo pela falta da sua procura.[7]

De forma a combater estes problemas têm sido tomadas medidas para atingir uma maior literacia nesta temática, tanto da população geral como da comunidade médica. Estas medidas vão desde um mais correto acompanhamento da população transgénero, até a próprias alterações da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (ICD),[8] para aumentar o acesso aos cuidados de saúde necessários. Com estas novas medidas e revisões de critérios, apesar do aumento total de indivíduos procurando Terapêutica Hormonal de Reatribuição Sexual (THRS), tem havido uma diminuição percentual dos indivíduos diagnosticados que realmente iniciam a terapêutica.[5] Esta diminuição é, todavia, um sinal positivo, pois é explicada pelo facto de previamente apenas casos severos procurarem acompanhamento, sendo que, hoje-em-dia, nem todos os indivíduos diagnosticados requerem THRS, podendo apenas necessitar de ajuda com a sua transição social.[5]

Para além deste maior conhecimento sobre a condição em si, existe também um estudo crescente acerca das terapêuticas utilizadas, dos seus efeitos e da monitorização que requerem. É ainda uma área em constante atualização e com muito ainda por explorar e clarificar, contudo, os resultados existentes demonstram segurança na sua utilização, desde que cumpridos os seus critérios.[9]

Nesta revisão, serão abordadas a DG e as alterações que lhe têm sido feitas nos últimos anos, assim como os cuidados que os clínicos devem ter ao lidar com pessoas transgénero. Serão concomitantemente focados os critérios para o seu diagnóstico, as terapêuticas hormonais existentes, os efeitos secundários das referidas terapêuticas, assim como a monitorização que deve ser feita quando estas são implementadas.

METODOLOGIA

De forma a reunir o conhecimento mais recente sobre este tema, esta revisão foi realizada com o recurso à PubMed, tendo a pesquisa base incluído publicações de todas as categorias em línguas portuguesa e/ou inglesa, datadas desde 2013 até 2020 com os termos “Gender dysphoria”, “Transgender”, “Hormonal treatment”, “Safety”, “Metabolic impact” e “Puberty supression”. Foram ainda incluídos outros termos relevantes para a revisão, como “ICD-11”, “Adverse effects”, “Cardiovascular”, “Cancer”, “Prevalence” e “Persistence”.

O tópico geral de cada artigo obtido nesta fase de pesquisa preliminar foi avaliado a partir do resumo, selecionando-se apenas os estudos considerados apropriados para leitura integral e posterior inclusão nesta revisão.

INCONGRUÊNCIA DE GÉNERO OU DISFORIA DE GÉNERO

Segundo a ICD-11, apresentada oficialmente a 25 de maio de 2019, com implementação oficial a partir de 2022, há um número de diferenças relativamente à DG, comparativamente com a ICD-10 e com o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais 5 (DSM-5):

1. Passará do capítulo de "Doenças mentais e do desenvolvimento" [ICD-10] para o de "Condições relacionadas com a saúde sexual" [ICD-11].[8]

2. O termo "Disforia de género" [DSM-5] será substituído por "Incongruência de género (IG)" [ICD-11].[8,10]

3. Foram revistos os critérios para diagnóstico.[8,10]

4. Mantiveram-se duas categorias distintas de IG, a "Incongruência de género no adolescente e adulto" e a "Incongruência de género na infância", eliminando as restantes categorias, nomeadamente *"Dual-role transvestism"*, *"Other gender identity disorders"* e *"Gender identity disorder, unspecified"*.[8,10,11]

Estas alterações devem-se principalmente ao facto de a presente classificação (ICD-10/DSM-5) contribuir para a perceção de que as pessoas transgéneras devem ser tratadas por um Psiquiatra. Apesar de esta população ter uma maior prevalência de patologia psiquiátrica, tal classificação contribui para a eventual restrição do seu acesso a outros serviços de saúde necessários. [8,10,11]

A alteração do termo "Disforia" tem como base a enfatização que dá à disfunção e angústia como condições integrais ao diagnóstico. Apesar de serem características frequentes, podem não estar tão presentes em países com leis progressistas e com ambientes de apoio, não podendo por isso ser essenciais para o diagnóstico de DG.[8,10]

A fisiopatologia da DG é ainda não totalmente conhecida.[12] Inicialmente, as teorias propostas centravam-se em ser algo de natureza psicossocial, sugerindo a contribuição de traumas na infância (p.e. família disfuncional ou abuso).[12]

Atualmente, o consenso é de que o desenvolvimento da identidade de género é um processo multifatorial, envolvendo componentes genética e ambiental.[1,12–15] Apesar de ainda não estarem estabelecidos genes envolvidos, estudos em gémeos contribuem para a teoria do envolvimento genético, revelando maior prevalência de DG em monozigóticos que em heterozigóticos.[1,12] Alguns estudos evidenciaram uma prevalência de DG aumentada em crianças com perturbação do espetro do autismo, contribuindo assim para a teoria do componente ambiental, dado que estes indivíduos têm menor pressão social para conformar com o sexo atribuído ao nascimento (SAN).[12]

Caracterizar completamente a base biológica da DG é então um passo bastante importante para o avanço do conhecimento da biologia sexual humana, sendo fundamental para melhorar a qualidade do tratamento da DG. Um dos avanços neste estudo tem sido feito através de imagiologia funcional cerebral, que apesar de ainda em número reduzido, tem revelado uma possível alteração da organização pré-natal no cérebro, com implicação no desenvolvimento da DG.[12]

PRÍNCIPIOS BASE PARA PRÁTICA CLÍNICA

Todos os profissionais de saúde que prestem cuidados a indivíduos possuindo DG devem aderir aos princípios definidos pela Associação Profissional Mundial para a Saúde Transgénero (WPATH):[16]

1. Respeito pelo indivíduo com DG.

2. Providenciar tratamento que afirma a identidade de género do indivíduo, diminuindo assim a sua angústia.

3. Informar-se sobre esta população e as suas necessidades de saúde.

4. Utilizar o tratamento que mais se aplica aos objetivos traçados por cada indivíduo.

5. Facilitar o acesso aos cuidados necessários.

6. Assinar o consentimento informado.

7. Oferecer apoio, estando preparado para defender os interesses da pessoa em meios sociais e familiares.

O seu objetivo é guiar os clínicos de forma a providenciar o melhor caminho para atingir bem-estar geral, psicológico e aceitação do próprio. O clínico não deve por isso apenas providenciar o tratamento médico, tendo que promover saúde e bem estar geral, incluindo no seu componente social e familiar.[16] Contudo, os princípios da WPATH estão escritos de forma a serem flexíveis, permitindo aos clínicos tomar decisões que se desviem ligeiramente dos princípios enumerados, desde que para um benefício geral da pessoa transgénero.[16]

De forma a cumprir estes princípios, o seguimento, diagnóstico e tratamento da DG deve ser feita por uma equipa multidisciplinar envolvendo, pelo menos, um profissional de saúde mental e um Endocrinologista.[13] Ambos devem possuir:

1. Competência cultural, nomeadamente acerca dos problemas sociopolíticos experienciados pela população transgénero e pelas suas famílias, assim como terminologia sensível e adequada.[7,16,17] (Tabela 1).

2. Competência na utilização da ICD/DSM como ferramenta diagnóstica.[13,16]

3. Capacidade para reconhecer patologias coexistentes, nomeadamente psiquiátricas[17] (mais prevalentes nesta população[1,3]), distinguindo-as de DG sem assumir previamente a sua relação.[13,16]

4. Competência em psicoterapêutica/aconselhamento psicológico.[16]

5. Educação contínua na área, através da regular participação em congressos e reuniões.[13,16]

6. Competência em neurodesenvolvimento e crescimento (caso lide com DG na infância ou adolescência).[13,16]

GESTÃO CLÍNICA:

Tal como os princípios da WPATH já enumerados, o clínico que lida com indivíduos transgénero deve ainda respeitar certas particularidades desta específica gestão clínica. O seu objetivo é o desenvolvimento de uma boa relação médico-doente, num ambiente de confiança e respeito mútuos, fundamentais ao longo de todo o período de transição.

Para além da utilização de linguagem culturalmente apropriada, (Tabela 1), também o exame objetivo deve ser cuidadoso, respeitando o indivíduo no que toca a situações com as quais se pode sentir desconfortável.[7] Neste, devem ser procurados sinais que ajudem ao diagnóstico de patologias psiquiátricas concomitantes, como por exemplo, a presença de lesões de automutilação, ou sinais de alterações alimentares.[7,17] No entanto, esta procura deve respeitar a sensibilidade necessária, já referida, do exame físico, de forma a criar um ambiente de aceitação mútua.

A educação do indivíduo é também fundamental. Este deve ser informado sobre as possibilidades e limitações do tratamento, para evitar expectativas demasiado elevadas.[13]

A pessoa transgénero deve ser informada acerca das alterações físicas e psíquicas expectáveis, devendo sempre ser esclarecido, antes da instituição da terapêutica, do início expectável dos referidos efeitos.[13] (Tabelas 2 e 3)

Esta informação é essencial pois uma das grandes dificuldades na gestão de pessoas transgénero é o abuso que alguns fazem do tratamento hormonal, automedicando-se com doses suprafisiológicas numa tentativa de obter melhores resultados num mais curto espaço de tempo. Contudo, tais doses apenas levam a um maior número de reações adversas.[6] Fazendo esta educação, há uma prevenção destes eventos.

Às pessoas transgénero que decidam iniciar qualquer terapêutica hormonal, seja ela o Bloqueio Hormonal da Puberdade (BHP) ou THRS, deverá ser inquirido o desejo de preservação de fertilidade,[13] devendo, caso o pretendam, ser referenciadas para consulta especializada.[18] As hipóteses de fertilidade existentes dependem do SAN, assim como da faixa etária que ocupam.

No caso de jovens que irão iniciar BHP, MtF podem iniciar a preservação a partir do estádio de *Tanner 3*, (Tabela 4), sendo a situação em FtM mais complexa, por requerer maturidade para realizar pré-tratamento com gonadotrofinas e extração transvaginal.[18] Deve também ser informado, que poderá ser feita a suspensão da BHP para a reativação do eixo reprodutivo caso decida diferir a decisão de preservação. Contudo, esta reativação poderá estar associada a alterações físicas, não havendo ainda dados suficientes para prever qual o tempo necessário para recuperação espontânea.[13]

No caso de adultos ou adolescentes mais velhos que irão iniciar THRS (sem antes realizar BHP), as soluções são as já utilizadas para a população geral, dependendo do seu SAN.

BIOÉTICA:

Um dos princípios base da Medicina é o da Não Maleficência, havendo ainda quem coloque a questão de “porquê alterar o corpo natural que não se encontra doente?”. Contudo, a terapêutica hormonal e cirurgia utilizadas já demonstraram que reduzem a DG expressada por estes indivíduos, inclusive, ajudando a melhorar comorbilidades que apresentam, nomeadamente psiquiátricas.[16]

Os estudos de seguimento existentes, revelam elevada satisfação com os resultados da terapêutica, quer em adultos, quer em adolescentes, desde que os mesmos cumpram os critérios de diagnóstico.[13,19]

Nem todas os indivíduos com DG requererem tratamento hormonal, podendo alguns apenas necessitar de apoio na sua transição social. Contudo, os que o recebem, normalmente, reportam uma melhoria na qualidade de vida, níveis de auto estima e ansiedade. [7,19]

Assim, e tendo em conta o princípio da Beneficência, esta terapêutica é importante para estes indivíduos, não lhes devendo por isso ser negada.

DIAGNÓSTICO

As sociedades científicas internacionais de Endocrinologia, nomeadamente a Sociedade Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE), a Sociedade Americana de Andrologia (ASA), a Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica (ESPE), a Sociedade Europeia de Endocrinologia (ESE), a Sociedade Pediátrica Endócrina (PES) e a Associação Profissional Mundial para a Saúde Transgénero (WPATH) sugerem que o diagnóstico inicial seja feito por um profissional de saúde mental.[3]

Como já referido, com as mudanças impostas na ICD-11, foram também revistos os critérios diagnósticos de DG, tendo particularmente os de DG na infância ficado mais restritivos.[8,11] (Tabelas 5 e 6)

DIAGNÓSTICO DE DG NA INFÂNCIA:

As crianças podem começar a mostrar sinais de DG entre os 2 e os 4 anos, dado ser a idade onde tipicamente começam a demonstrar comportamentos e interesses relacionados com o género;[18] no entanto, estes podem iniciar em qualquer fase do desenvolvimento, ficando mais notórios após o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.[20]

Estudos de seguimento prospetivos indicam, contudo, que a DG na infância não persiste consistentemente para a adolescência.[1,13] Klein DA[21] apresentou recentemente dados que indicam que em 85% das crianças diagnosticadas pré-puberdade, o diagnóstico não permaneceu. No entanto, há ainda a dúvida de que algumas destas crianças tenham sido incorretamente diagnosticadas devido aos critérios de diagnóstico não serem suficientemente restritivos, algo que se espera melhorar com os novos critérios utilizados na ICD-11.[13]

Segundo a ICD-11, para se diagnosticar DG na infância é então necessária a presença de todos os seguintes fatores durante pelo menos 2 anos:[8]

1. Forte desejo de vir a ser, ou, insistência de que é, do género oposto ao SAN;

2. Forte repulsa à própria anatomia sexual ou aos caracteres sexuais secundários que irá desenvolver, ou, forte desejo de possuir a anatomia sexual ou os caracteres sexuais secundários do género oposto ao SAN;

3. Preferência por atividades, como jogos e brinquedos, que são tipicamente associados ao género oposto ao SAN.

Espera-se então, que com estes critérios mais restritos, que a percentagem de persistência do diagnóstico de DG na infância para a idade adulta aumente.

Contudo, através de estudos sobre o arrependimento já existentes, foi possível chegar-se a duas conclusões importantes:

1. A DG que persiste ou intensifica com o início da puberdade (estádio de *Tanner 2*), é mais provável de permanecer na idade adulta;[1,14,22]

2. A transição social é também um bom preditor de persistência e arrependimento do diagnóstico nestas idades.[1,3,22] Tal deve-se ao facto de ajudar o indivíduo a ter uma melhor perceção da vivência do género experienciado e da rede de suporte que possui.[3]

Assim, apesar do diagnóstico, mesmo com os critérios mais restritos, poder ser feito na infância, o BHP apenas está recomendado após ser atingido o estádio de *Tanner 2*, (Tabela 4), devendo ser recomendada iniciar a transição social previamente ao seu início.[1]

DIAGNÓSTICO DE DG NA ADOLESCÊNCIA E IDADE ADULTA:

O diagnóstico nestas fases é então mais simples que na infância dado que, uma vez ultrapassado o início da puberdade, este é mais provável de permanecer. Ainda assim, foram feitas alterações na ICD-11 relativamente aos critérios de diagnóstico nestas fases, não necessitando de ter o desejo de realizar uma transição completa para o podermos realizar.[8] Tal deve-se ao facto de atualmente nem todos os indivíduos transgénero quererem realizar todos os passos terapêuticos, podendo alguns apenas requerer tratamento hormonal sem realizar tratamento cirúrgico, ou mesmo apenas desejar fazer uma transição social.[5]

Os critérios de diagnóstico propostos na ICD-11 são então a presença contínua, durante pelo menos alguns meses, de pelo menos duas das seguintes características:[8]

1. Forte repulsa ou desconforto com os caracteres sexuais primários ou secundários devido à sua incongruência com o género exprimido;

2. Forte desejo de perder, alguns ou todos, os seus caracteres sexuais primários ou secundários;

3. Forte desejo em ter os caracteres sexuais primários ou secundários do género oposto ao SAN;

4. Forte desejo em ser tratado, vivenciando e sendo aceite, como alguém do género oposto ao SAN.

BLOQUEIO HORMONAL DA PUBERDADE

Após o diagnóstico de DG a primeira terapêutica disponível é a BHP. Esta terapêutica tem como principal objetivo prolongar a fase diagnóstica de DG na infância,[13,23] uma vez que a transição infância-adolescência marca um período de grande importância para a persistência do diagnóstico. Esta terapêutica é bastante aceite por estes jovens, ajudando-os a sentir mais confortáveis com o seu corpo enquanto decidem sobre as suas opções futuras.[13,18]

Para iniciar a BHP, estes adolescentes têm então de já estar, pelo menos, no estádio de *Tanner 2*, cumprindo os critérios diagnósticos e os critérios de tratamento.[13,19]

CRITÉRIOS PARA INICIAR TRATAMENTO COM BHP:[13]

1. O adolescente cumpre os critérios diagnóstico de DG;

2. A DG tornou-se mais severa com o início da puberdade;

3. Todas as condições coexistentes, psicológicas, médicas ou sociais, que poderiam interferir com a terapêutica, nomeadamente com a adesão à mesma, estão controladas.

4. O adolescente tem suficiente capacidade mental para dar o seu consentimento informado.

5. O adolescente foi informado acerca dos seus efeitos e potenciais efeitos adversos, assim como acerca das suas opções para preservação da fertilidade.

6. Foi confirmado que a puberdade já se iniciou, estando pelo menos em *Tanner 2*.

7. O endocrinologista pediátrico concorda com a indicação para iniciar BHP.

8. O endocrinologista pediátrico confirma que não existem contraindicações médicas para o início de BHP.

TERAPÊUTICA HORMONAL:

Para a BHP, é recomendada a utilização de **análogos da gonadoliberina (GnRH)**.[13] Esta terapêutica permite suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, diminuindo assim os níveis de gonadotrofinas e hormonas sexuais, de forma a suprimir o processo pubertário. São normalmente utilizados análogos de longa duração de ação por via parentérica,[13] mensalmente ou trimensal. É uma terapêutica totalmente reversível, permitindo a progressão da maturação pubertária após a sua suspensão.[23]

As contraindicações ao seu uso são: [18]

1. Estádio de *Tanner 1*;

2. Gravidez.

EFEITOS:

Conforme referido, o seu principal efeito é o bloqueio do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, permitindo a estes jovens adquirir um maior nível de conforto com o seu corpo enquanto decidem sobre as suas opções futuras.[18] Com este maior conforto, é também possível realizar uma mais fácil transição social,[1,24] estendendo assim a sua fase diagnóstica.

Para além deste bloqueio dos caracteres sexuais secundários, os **análogos da GnRH**, induzem também: [25]

1. Ligeira regressão do desenvolvimento mamário, mais notória se iniciado logo no estádio *Tanner 2*;

2. Regressão do volume testicular.

A BHP com análogos da GnRH é já usada há vários anos em crianças com puberdade precoce, revelando um bom perfil de segurança. Segundo Schagen[25], não houve descontinuações da BHP devido a efeitos secundários da mesma, sendo estes dados

coincidentes com os estudos prévios existentes. Com este estudo[25] permitiu-se ainda aferir que:

1. Não houve alterações significativas do índice de massa corporal (IMC). Houve um aumento da percentagem de massa gorda e uma diminuição de massa magra, sendo tal concordante com o esperado pela supressão da puberdade;

2. Não foram identificadas complicações renais ou hepáticas. Tendo em conta o estudo bioquímico realizado, apenas a fosfatase alcalina sofreu alterações significativas; no entanto, estas variações são atribuídas à diminuição da fração óssea devido à diminuição da velocidade de crescimento.

Pode-se então considerar que a BHP é uma terapêutica com um bom perfil de segurança, estando os seus efeitos relacionados com o objetivo que pretende cumprir, a supressão da puberdade. Assim, haverá uma ausência da maturação dos caracteres sexuais secundários e uma diminuição da velocidade de crescimento. Os seus efeitos adversos serão abordados em maior detalhe em capítulo próprio.

Para além dos benefícios já abordados, os adolescentes que realizaram BHP, revelaram uma melhoria na sua saúde mental a curto, médio e longo prazo.[19]

TRATAMENTO HORMONAL DE REATRIBUIÇÃO SEXUAL

O tratamento da DG tem 5 passos chave.[4] No entanto, este acompanhamento e tratamento devem ser ajustados e individualizados,[3,6] não sendo obrigatório que todos sejam cumpridos.[4] Estas fases são: [4]

1. Diagnóstico de DG cumprindo os seus critérios;

2. Psicoterapêutica e aconselhamento psicológico, devendo permanecer constante durante todo o acompanhamento;

3. Transição social;

4. Terapêutica hormonal de reatribuição sexual;

5. Tratamento cirúrgico.

Para se poder iniciar a THRS os critérios de diagnóstico e os critérios para iniciar tratamento têm que ser cumpridos.[13] Estes critérios para tratamento são:

1. Diagnóstico de DG persistente e bem documentada;[3,13]

2. Capacidade para ter um consentimento informado relativamente ao início da terapêutica;[3,13]

3. Idade legal para este consentimento, individualizada consoante o país em questão;[13]

4. Condições mentais, se presentes, bem controladas.[3,13]

Em Portugal, e na grande maioria do mundo, tendo em conta estes critérios, a idade escolhida para se poder iniciar a THRS é a de 16 anos. Esta idade é a escolhida, pois é a que se considera que os adolescentes atingiram uma capacidade razoável de competência para decisão informada, dado que se trata de uma terapêutica parcialmente irreversível.[13,19] Alguns indivíduos, todavia, poderão atingir esta capacidade mais cedo, podendo assim argumentar-

se que o atraso do início da THRS neles poderá acabar por ser prejudicial.[19] Ainda assim, os dados existentes sobre THRS iniciada antes da idade dos 16 anos são mínimos.[19] Permanece assim a recomendação, dado que a capacidade de decisão informada é mais importante devido ao caráter parcialmente irreversível desta terapêutica.[13] Estes indivíduos podem então realizar BHP até atingirem a idade necessária para THRS.

A THRS tem vários benefícios, entre os quais: o alívio da DG; a melhoria da qualidade de vida; a melhoria da função sexual; a redução da psicopatologia e o auxílio na transição social.[3]

Para além destes, os objetivos principais da THRS são: [3,4,6,13]

1. Reduzir os níveis endógenos de hormonas sexuais, para assim reduzir os caracteres sexuais secundários do SAN;

2. Substituir os níveis endógenos de hormonas sexuais para níveis consistentes com o género expresso pelo indivíduo.

Tal como o diagnóstico, é recomendado que a terapêutica seja gerida por uma equipa multidisciplinar.[13] Deve ser feita uma avaliação continuada dos níveis hormonais, de forma a manterem-se dentro dos níveis fisiológicos normais do género expresso.[13] Esta monitorização será abordada em maior detalhe em capítulo próprio. Para além destes valores séricos, é recomendada também a avaliação, prévia ao início do tratamento, de patologias que possam ser exacerbadas pelo mesmo,[13] também estas abordadas mais detalhadamente em capítulo próprio.

Caso o individuo a iniciar THRS seja um adolescente que já se encontra em BHP, esta deve ser continuada, pois permite a utilização de doses inferiores da terapêutica hormonal para atingir as doses fisiológicas pretendidas de hormonas sexuais.[23,26]

<u>THRS EM FtM:</u>

A THRS em FtM consiste na utilização de **testosterona**, com o objetivo de atingir níveis fisiológicos da mesma, adequados ao género exprimido, (320-1000 ng/dL).[3,4,13] É

importante manter estes níveis, pois caso estejam em níveis suprafisiológicos aumentam o risco de efeitos adversos.[13] Esta terapêutica irá levar às alterações físicas descritas na Tabela 2. O início da THRS deve ser gradual até atingir as doses recomendadas, monitorizando os níveis séricos de forma a utilizar as menores doses possíveis para atingir os objetivos pretendidos.[13]

As formulações utilizadas para atingir estes objetivos estão detalhadas na Tabela 7, podendo ser utilizadas formas orais, parentéricas ou transdérmicas:

1. Formulações orais: são as menos utilizadas. Necessitam de administrações muito frequentes com elevada variabilidade dos níveis séricos,[6] tendo também um mais elevado risco de hepatotoxicidade.[3]

2. Formulações transdérmicas: são as que melhor simulam as variações fisiológicas de testosterona, conseguindo assim uma menor variabilidade dos níveis séricos.[3,6,27] Podem levar, contudo, a irritação cutânea com a sua utilização.[6]

3. Formulações parentéricas: são, atualmente, as mais usadas.[6] Contudo, pela sua forma de administração, levam a picos de níveis séricos com maior risco de astenia e alterações do humor.[3,6,27] Estão, de uma forma geral, também mais associadas ao risco de eritrocitose.[3,28]

Esta terapêutica, se bem utilizada e controlada, é considerada segura, existindo, todavia, algumas contraindicações ao seu uso:

1. Gravidez; [3,4,27]

2. Doença coronária instável; [3,4,27]

3. Cancro da mama ou do endométrio; [3,27]

4. Abuso ativo de psicofármacos ou drogas recreativas; [3,27]

5. Eritrocitose não controlada (Hematócrito > 50).[3,4,27]

Para além da utilização de testosterona, pode ser adicionada um **progestativo** caso a hemorragia uterina não cesse no tempo esperado.[13] Também o BHP, com **análogos de GnRH**, deve ser continuado caso iniciado, para diminuição das doses de testosterona necessárias.

Resumidamente, a THRS em FtM deve utilizar testosterona, na sua formulação mais indicada para o indivíduo em questão, normalmente parentérica ou transdérmica, de forma a obter os níveis séricos fisiológicos da mesma no sexo masculino. Caso o indivíduo tenho iniciado BHP, esta deve ser continuada concomitantemente à THRS. Pode também ser adicionada um progestativo para cessar a hemorragia uterina.

THRS EM MtF:

A THRS em MtF é mais complexa que em FtM. Uma terapêutica apenas utilizando **estrogénios** seria insuficiente para a supressão de testosterona para níveis fisiológicos femininos.[13,15] Por essa razão, são utilizados concomitantemente **anti androgénios**,[13] entre os quais se incluem os análogos de GnRH utilizados na BHP. Pode ser realizada uma terapêutica em 2 fases, iniciando com, pelo menos, 6-12 meses de anti androgénios antes de adicionar os estrogénios.[6] Esta forma de terapêutica acaba por ser cumprida em adolescentes já a realizar BHP e que iniciem THRS. No entanto, sem ser nestes casos específicos que já se encontram em BHP, a maioria dos centros utiliza uma terapêutica em uma só fase, iniciando ambos simultaneamente.[6] Não há evidências de que um método seja mais eficaz que o outro.[6]

Tendo em conta os objetivos da THRS já referidos, em MtF é atingir níveis séricos de estrogénios entre 100-200 pg/mL e os de testosterona inferiores a 50 ng/dL.[13] O alvo terapêutico pretendido é manter as hormonas sexuais em níveis fisiológicos, pois níveis suprafisiológicos conduzem a mais efeitos secundários. As alterações físicas esperadas, encontram-se descritas na Tabela 3.

As formulações utilizadas para atingir estes objetivos estão detalhadas na Tabela 8.

Tal como a testosterona em FtM, as doses de estrogénios devem ser dadas em doses graduais até atingir as doses recomendadas.[26] Os estrogénios usados podem ser:

1. Formulações orais (**estradiol**): apresentam um risco mais elevado de eventos tromboembólicos.[3,26]

2. Formulações transdérmicas (***patch* de estradiol**): são normalmente considerados a usar em primeira linha em indivíduos com mais de 40 anos [6] ou com risco elevado para evento tromboembólico.[14] Têm também o benefício de produzirem uma libertação lenta e prolongada, mimetizando a normal fisiologia.[26] Produzem efeito terapêutico com recurso a doses menores, necessitando de administrações menos frequentes, conduzindo assim a uma melhor adesão.[3,27] Podem causar irritação cutânea.[26]

3. Formulações parentéricas (**valerato** ou **cipiotato de estradiol**): levam a picos mais rápidos dos níveis séricos, sendo por isso de mais difícil monitorização.[13] O **valerato de estradiol**, em particular, não está recomendado por rotina devido ao seu tempo elevado até atingir *steady state*, tendo um maior risco de abuso.[26]

Previamente eram ainda usados fármacos como o **etinil estradiol** ou os **estrogénios conjugados**. Estes fármacos estão, contudo, contraindicados, devido ao seu muito elevado risco de tromboembolismo,[3,6,26] assim como, à imprevisibilidade dos seus níveis séricos atingidos, não sendo doseados pelos métodos analíticos atuais, levando por isso a uma mais difícil otimização terapêutica.[26]

Existem, não obstante, algumas contraindicações ao uso de estrogénios:

1. História prévia de evento tromboembólico; [3,4,27]

2. Neoplasia estrogénio-dependente; [3,4,27]

3. Doença hepática crónica avançada; [3,4,27]

4. Doença hipercoagulante; [3,27]

5. Abuso ativo de psicofármacos ou drogas recreativas. [3,27]

De notar que, apesar de os eventos tromboembólicos serem o principal efeito adverso desta terapêutica, sendo uma contraindicação a tal, se a doença estiver controlada e forem eliminados os seus fatores de risco modificáveis (como, por exemplo, o tabagismo), pode ser utilizada a THRS com formulações transdérmicas. Deve assim ser recomendada a cessação tabágica a todos os indivíduos.[3,13]

Para a supressão de testosterona até à realização de orquiectomia de forma a obter os seus níveis séricos necessários são então usados concomitantemente anti androgénios, quase todos de formulação oral:

1. **Análogos da GnRH:** são supressores das gonadotrofinas, inibindo assim a produção de testosterona.[26] São considerados os melhores ao nível da sua segurança, sendo contudo os mais caros.[3,6] Apesar disso, são cada vez mais usados.[3,26] Acresce o facto de ser o único fármaco parentérico, com injeções mensais ou trimestrais.[26]

2. **Acetato de Ciproterona:** é um anti androgénio progestativo, que suprime as gonadotrofinas e compete com os androgénios na sua ligação com o seu recetor.[26] Apresenta risco de hepatotoxicidade assim como de efeitos sedativos dose-dependentes.[3,26]

3. **Espironolactona:** é um antagonista da aldosterona com efeitos anti androgénicos através do bloqueio do recetor de androgénios e da supressão da síntese de testosterona pela inibição da 5-α redutase.[26] Se a pilosidade elevada afetar particularmente o indivíduo, tem também a vantagem de reduzir o seu crescimento.[1] Tem como seu principal efeito secundário o risco de hipercaliemia.[6,26]

4. **Flutamide:** é um anti androgénio não esteroide que atua como um antagonista seletivo do recetor de androgénios.[26] Contudo, têm uma baixa eficácia em reduzir os níveis de testosterona e um risco elevado de toxicidade hepática, principalmente em doses elevadas, não sendo por isso recomendados por rotina.[6,26]

5. **Finasteride ou Dutasteride:** são inibidores da 5-α redutase. A sua eficácia é baixa, não sendo por isso, usualmente, recomendados,[13,26] exceto se alopecia ou acne.

Para além destes referidos, também **progestativo**, como o Acetato de Medroxiprogesterona, eram utilizadas. No entanto, já não são recomendadas, à exceção do

Acetato de Ciproterona devido ao seu reduzido papel na feminização aliado aos seus efeitos adversos, nos quais se inclui aumento do risco de cancro da mama.[3,26]

Em suma, a THRS em MtF consiste na utilização de estrogénios e anti androgénios com o objetivo de obter níveis séricos consistentes com os fisiológicos do sexo feminino. A escolha das formulações deve ser individualizada e adaptada.

SEGURANÇA

Tanto a BHP como a THRS são terapêuticas consideradas, de uma forma geral, seguras.

A BHP tem um número muito reduzido de efeitos adversos, não havendo nenhum de gravidade elevada. Alia-se ainda o facto de ser uma terapêutica reversível e com vasto conhecimento, pelo seu uso com objetivos semelhantes em outras patologias.

A THRS, por outro lado, é uma terapêutica com mais efeitos adversos, exigindo um maior controlo. Ao contrário da BHP, apesar de os fármacos usados serem também utilizados em outras patologias, são normalmente com objetivos diferentes. É assim uma das áreas com mais interesse em investigação futura. Apesar disso, os estudos realizados até à data demonstram ser uma terapêutica segura, sendo o mais importante para salvaguardar esta segurança o cumprimento das corretas posologias, de forma a obter os níveis séricos fisiológicos pretendidos. Na THRS, níveis hormonais suprafisiológicos não só aumentam o risco de eventos adversos,[1,6,13,29] como levam também ao agravamento destes mesmos efeitos.[13]

SEGURANÇA NA BHP:

1. **Mineralização óssea:** alguns estudos demonstraram diminuição do *Z-score*.[13,30] Esta diminuição era, no entanto, já esperada, dado que com a supressão da puberdade e a diminuição das hormonas sexuais há um rebate no crescimento. De forma a compensar esta diminuição, pode ser utilizada a suplementação com cálcio.[13] A prática regular de exercício físico é também benéfica.[13]

2. **IMC:** apesar de o aumento de percentagem de massa gorda e diminuição de massa magra existentes não foram encontrados desvios do IMC causados por esta terapêutica.[13,30]

3. **Tensão arterial:** hipertensão arterial é reportada com um possível efeito adverso da BHP.[13,31]

4. **Afrontamentos**, **astenia** e **alterações do humor:** são a sintomatologia adversa mais comum nesta terapêutica.

SEGURANÇA NA THRS EM FtM:

1. **Óssea:**

- Densidade mineral óssea dentro dos valores normais para o género pretendido; [13]
- Não existem ainda dados sobre fraturas a longo prazo; [23]
- Uma das dificuldades na sua avaliação deve-se ao facto de ainda não se saber quais os parâmetros a usar em densitometria óssea bifotónica (DOB), femininos ou masculinos.[23]

Com os dados existentes disponíveis, é considerada uma terapêutica segura a nível ósseo.[6]

2. **Cardiovascular:**

- Risco aumentado de eritrocitose,[6,7,9,13,23] a principal complicação desta terapêutica;
- Diminuição do colesterol HDL e aumento do colesterol LDL e triglicerídeos,[6,13,23] havendo contudo estudos, como Weinand,[9] que indicam inconclusividade nestes dados;
- Aumento do IMC,[6,9,13,32] não se reportando, no entanto, aumento da prevalência de obesidade; [9,32]
- A terapêutica tem possíveis efeitos tromboembólicos.[9,23] Todavia, a quase totalidade dos eventos encontrados, foram em indivíduos que possuíam fatores de risco para tal, tais como tabagismo, obesidade ou predisposição genética.[9,23,33]

Apesar destas possíveis alterações a THRS em FtM não levou a um aumento na incidência de eventos cardiovasculares.[3,6,23,27,32] Revelou-se assim ser uma terapêutica segura a curto e médio prazo, em termos cardiovasculares, não havendo ainda dados suficientes para aferir o seu risco a longo prazo.[32]

3. **Hepática:**

- Sem alterações da função hepática,[9] não sendo esperada toxicidade hepática em preparações transdérmicas ou parentéricas.[32]

Tendo em conta os dados disponíveis, a THRS pode ser considerada uma terapêutica segura em termos hepáticos. Há um risco de hepatotoxicidade se utilizadas formulações orais; porém, este risco é transversal à grande maioria dos fármacos nesta forma de posologia, sendo a menos utilizada em THRS de FtM.

4. **Renal:** sem alterações.[9]

5. **Endócrina:** há uma maior prevalência de Diabetes mellitus do tipo 2 [9,32] contudo, este aumento é atribuído ao facto de ser uma população com vigilância endocrinológica superior ao da população geral, aliado ao facto de a diabetes ser ainda uma patologia muito subdiagnosticada.[32]

6. **Oncológica:**

- Cancro da mama: existem casos reportados, mas tais aconteceram em indivíduos com níveis suprafisiológicos.[23,34] No geral, a incidência permanece semelhante à de cancro da mama em homens,[9,23,32] sendo inferior quando comparado com a incidência em mulheres.[9,32] Conclui-se ainda que a THRS controlada, com níveis séricos fisiológicos, aliada a mastectomia, tem efeito protetor.[23,34]
- Cancro do ovário: sem aparente aumento do seu risco.[23]
- Cancro do endométrio: sem aparente aumento do seu risco.[9,23]
- Cancro do colo do útero: sem aparente aumento do seu risco.[9,23]

Tal como nos casos específicos já reportados, a prevalência geral de cancros em indivíduos FtM após THRS é semelhante à da população geral.[3,9,27,32,34] Desta forma, pode-se confirmar que esta terapêutica é segura a nível oncológico.

7. **Mortalidade:** semelhante à da população geral.[23,32]

Tendo em conta os dados existentes relativos ao seu perfil de segurança, pode-se então considerar a THRS em FtM como uma terapêutica segura, desde que cuidadosamente utilizada e monitorizada. Os efeitos adversos que potencialmente poderá causar devem-se maioritariamente à utilização de doses em níveis suprafisiológicos, devendo por isso estes serem atentamente monitorizados.

SEGURANÇA NA THRS EM MtF:

1. **Óssea:**

- Risco de osteoporose superior ao dos homens, mas inferior ao das mulheres; [6,26]
- Contudo, há ainda dúvidas sobre quais tabelas de normalidade usar, se masculinos ou femininos, podendo os primeiros levar a sobretratamento e os segundos a subtratamento.[26]

O efeito a nível ósseo é, portanto, ainda alvo de discussão. Apesar de haver um aumento do nível de osteoporose em relação ao SAN, este é inferior ao do género pretendido. Osteoporose é uma patologia que afeta, maioritariamente, mulheres pós menopausa, sendo os níveis de estrogénios pré menopausa protetores para tal. Assim, a terapêutica com estrogénios e anti androgénios pode ser considerada segura a este nível, não havendo ainda dados de como será afetada esta população após a sua suspensão posteriormente à realização de gonadectomia.[13]

2. **Cardiovascular:**

- Risco aumentado de eventos tromboembólicos,[4,6,7,13,26,32] a principal e mais grave complicação. A sua prevalência tem vindo a diminuir,[4] estando principalmente associada ao uso de etinil estradiol ou de estrogénios conjugados, ambos já não recomendados por esta razão.[4,6,7,13,32] Para além deste fator, a grande maioria dos casos apresentava concomitantemente fatores de risco para este tipo de eventos; [32]
- Aumento do risco de hipertensão arterial; [4,13]
- Prevalência de enfartes agudos do miocárdio superior à de mulheres, mas semelhante à de homens; [32]
- Pode haver melhoria do perfil lipídico,[13] principalmente se utilizadas formulações transdérmicas de estrogénios.[6]

O risco cardiovascular é o principal da THRS em MtF. Não obstante, este risco não se traduziu num aumento da mortalidade.[13] Com o avanço do conhecimento da THRS, têm sido eliminados os principais agentes potencialmente causadores destes eventos, tornando-a assim numa terapêutica mais segura a este nível. Ainda assim, deve ser criteriosamente e regularmente avaliado, de forma a assegurar a segurança destes indivíduos.

3. **Hepática:** existem dados indicativos de disfunção,[13] com elevação transitória de enzimas hepáticas.[3] Em contrapartida, outros estudos [9] não revelam alterações na função hepática.

4. **Renal:** sem alterações de uma forma geral.[9] Caso esteja a ser utilizada Espironolactona, poderá haver alterações, particularmente hipercaliemia.[6,26]

5. **Endócrina:** tal como em FtM, há uma maior prevalência de Diabetes mellitus do tipo 2; [4,9,32] ainda assim, este aumento parece ser maioritariamente atribuído ao facto de ser uma população com uma vigilância endocrinológica superior ao da população geral, aliado ao facto de a Diabetes ser ainda uma patologia muito subdiagnosticada.[32]

6. **Oncológica:**

- Cancro da mama: o risco é similar relativamente ao de homens, sendo no entanto inferior ao de mulheres.[4,26,34] Os dados não apontam, por isso, um aumento do risco devido à terapêutica.[13]
- Cancro da próstata: não há dados que sugiram um aumento na sua incidência, sendo no entanto mais agressivo quando surge.[26]
- Prolactinoma: a THRS causa um aumento dos níveis de prolactina, principalmente se o anti androgénio usado for o Acetato de ciproterona.[13,26] Apesar disso, a prevalência registada de prolactinomas é reduzida.[13]

A prevalência global de neoplasias nesta população é semelhante à da população geral.[32] Tendo em conta os dados existentes, desde que cumprida a sua monitorização, semelhante à existente para toda a população, a THRS é considerada segura a nível oncológico.

7. **Mortalidadade:** semelhante à da população geral.[23,32]

MONITORIZAÇÃO

A BHP e a THRS são, portanto, terapêuticas seguras, sem grande risco de efeitos adversos, devendo ainda assim ser feita a monitorização destes.[9,13] É ainda sugerida a avaliação clínica regular das alterações físicas inerentes a estas terapêuticas, assim como a avaliação laboratorial periódica dos níveis hormonais.[13] Esta monitorização é também de especial relevância dado que os efeitos adversos são maioritariamente potenciados por níveis suprafisiológicos das hormonas sexuais.

Uma das dificuldades no estudo e controlo dos efeitos adversos nesta população deve-se ao facto de ser ainda necessário definir quais os valores de referência a ser usados.[35]

MONITORIZAÇÃO DA BHP:

1. Cada consulta:
   - História clínica, com foco especial na avaliação psicossocial e na adesão à terapêutica; [7]
   - Exame objetivo focado nas potenciais reações locais pela forma de administração parentérica. [7]

2. Cada 3 a 6 meses:
   - Exame objetivo sumário, com foco na avaliação de: altura; peso; tensão arterial e estadio de maturação sexual de *Tanner*. [7,13]

3. Cada 6 a 12 meses:
   - Avaliação laboratorial de hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH), estradiol (em FtM), testosterona (em MtF) e 25-hidroxivitamina D.[7,13]

4. Cada 1 a 2 anos:
   - Avaliação imagiológica óssea, utilizando DOB; [7,13]
   - Poderá também ser feita uma radiografia da mão não dominante, se clinicamente relevante pelo claro défice de crescimento.[13]

MONITORIZAÇÃO DA THRS EM FtM:

A monitorização deve ser feita a cada 3 meses durante o primeiro ano de THRS, sendo a cada 6 a 12 meses, a partir do segundo ano de terapêutica.

1. Cada consulta:

- História clínica, com foco especial na avaliação psicossocial e na adesão à terapêutica, incluindo a cessação tabágica se aplicável; [7]
- Questionar sobre possíveis efeitos adversos da terapêutica; [7,13]
- Encorajar adoção de medidas de estilo de vida saudáveis e prática de exercício físico.

2. Cada 3 meses ou 6 a 12 meses:

- Exame objetivo sumário, com foco na avaliação de: peso; tensão arterial e sinais de virilização; [7,13]
- Avaliação laboratorial de hematócrito, níveis séricos de estrogénios e de testosterona.[7,13] Todos estes devem estar dentro dos parâmetros fisiológicos masculinos. Ao contrário do exame objetivo, os níveis séricos das hormonas sexuais devem ser medidos a cada 3 meses até chegarem aos níveis fisiológicos pretendidos.[3] A avaliação dos níveis de testosterona devem ser feitos tendo em conta o protocolo usado:
    - Transdérmico: após pelo menos 1 semana do início da toma, 3 a 12 horas após aplicação; [3,13,23]
    - Parentérico: imediatamente antes da injeção seguinte (undecanoato) ou sensivelmente a meio do tempo entre doses (enantato); [3,6,13,23]
    - Oral: 3 a 5 horas após a toma.[3]

3. Anual:

- Rastreio de Diabetes mellitus; [4,7]
- Avaliação do perfil lipídico; [4,7]
- Avaliação da função renal e hepática.[4]

4. Periódica:

- Rastreios oncológicos, nomeadamente de cancro da mama, ovário, endométrio e colo do útero, semelhantes aos femininos, até excisão cirúrgica do órgão; [3,6,7,9,13]
- Serologias infeciosas, nomeadamente HIV e Hepatite.[6]

MONITORIZAÇÃO DA THRS EM MtF:

A monitorização deve ser feita a cada 3 meses durante o primeiro ano de THRS, sendo a cada 6 a 12 meses a partir do segundo ano de terapêutica.

1. Cada consulta:
   - História clínica, com foco especial na avaliação psicossocial e na adesão à terapêutica, incluindo a cessação tabágica se aplicável; [7]
   - Questionar sobre possíveis efeitos adversos da terapêutica; [7,13]
   - Encorajar adoção de medidas de estilo de vida saudáveis e prática de exercício físico.

2. Cada 3 meses ou 6 a 12 meses:
   - Exame objetivo sumário, com foco na avaliação de: peso; tensão arterial e sinais de feminização; [7,13]
   - Avaliação laboratorial dos níveis séricos de estrogénios e testosterona, devendo estar dentro dos parâmetros fisiológicos femininos.[3,7,13] Esta avaliação em particular deve ser feita a cada 3 meses até se obterem os níveis fisiológicos pretendidos.[3] Tal como em FtM, a monitorização deve ser feita tendo em conta a forma de posologia utilizada:
     - Transdérmico: após pelo menos 1 semana após a toma; [3]
     - Parentérico: sensivelmente a meio do tempo entre injeções; [3]
     - Oral: após pelo menos 1 semana após a toma. [3]
   - Avaliação laboratorial da função renal e dos níveis eletrolíticos, particularmente de potássio, caso esteja a utilizar espironolactona como anti androgénio.[3,7,13]

3. Anual:
   - Rastreio de Diabetes mellitus; [4,7]
   - Avaliação do perfil lipídico; [4,7]
   - Avaliação da função hepática; [4]
   - Avaliação do nível de prolactina, devendo ser feita antes do início da THRS, após 1 ano, e depois anualmente ou bianualmente.[3,6,7,9]

4. Periódica:
   - Rastreios oncológicos, nomeadamente de cancro da mama e próstata; [3,7,9,13]
   - Serologias infeciosas, nomeadamente HIV e Hepatite; [6]
   - Rastreio de osteoporose a partir dos 60 anos; [7]

DISCUSSÃO

A DG é uma das áreas com maior crescimento recente na Medicina, tendo emergido nas últimas décadas, não só neste plano, como no cultural e no de direitos humanos igualmente.[1,2] Apesar deste crescimento, acompanhado pelo aumento da procura para tratamento,[3–6] é uma área ainda sem foco global no ensino médico.[1]

Tem sido também feito um esforço para aumentar o acesso aos cuidados de saúde necessários para a comunidade transgénero, dado que este é ainda desequilibrado.[7] Para tal, contribuíram não só os crescentes estudos acerca da condição em si, da sua terapêutica e dos efeitos da dita terapêutica, como também a mudança de paradigma associado a esta entidade. Dentro desta mudança incluem-se as alterações a ser implementadas em 2022 com a ICD-11. Com a alteração da DG do capítulo das "Doenças mentais e do desenvolvimento" para o de "Condições relacionadas com a saúde sexual", assim como com a revisão dos critérios de diagnóstico e termos utilizados, espera-se ajudar a combater esta restrição aos cuidados.[8,10,11]

Para melhorar os cuidados de saúde dos indivíduos transgénero, os clínicos devem estar familiarizados e aderir, com os princípios da WPATH.[16] Estes princípios servem de base para promover saúde e bem estar geral, não só no seu componente médico específico, mas também psicológico e social.[16] Para tal, o acompanhamento deve ser feito por uma equipa multidisciplinar composta por, pelo menos, um profissional de saúde mental e um Endocrinologista.[13] É também recomendado aos clínicos uma variedade de competências, nomeadamente cultural e de adequação da linguagem,[7,16,17] assim como diagnóstica, incluindo psicológica.[13,16]

Ao lidar com esta população os clínicos devem ainda ter um cuidado especial de forma a desenvolver uma boa relação médico-doente. Apesar de tal ser comum em qualquer área da Medicina, é fundamental na DG devido à especial importância que tem ao longo de todo o período de transição. Para além da já referida competência cultural e linguística, também o exame objetivo deve ser feito com especial sensibilidade e atenção.[7] Finalmente, deve ainda ser feita a educação do indivíduo relativamente a, não apenas as possibilidades e limitação do tratamento,[3,4,13,27] como também às opções de fertilidade disponíveis.[7,13]

Conforme, com a ICD-11 foram também revistos os critérios diagnósticos de DG, tornando particularmente os de DG na infância mais restritivos.[8,11] Apesar de ser recomendado que seja feito por um profissional de saúde mental,[3] é também aceite que este possa ser feito por um Endocrinologista experiente em lidar com problemas psiquiátricos, de forma a minimizar barreiras ao diagnóstico.[4] Os atuais critérios propostos são então:

1. DG na infância, sendo necessária a presença de todos os seguintes fatores durante pelo menos 2 anos: [8]
    - Forte desejo de vir a ser, ou, insistência de que é, do género oposto ao SAN;
    - Forte repulsa à própria anatomia sexual ou aos caracteres sexuais secundários que irá desenvolver ou forte desejo de possuir a anatomia sexual ou os caracteres sexuais secundários do género oposto ao SAN;
    - Preferência por atividades, como jogos e brinquedos, que são tipicamente associados ao género oposto ao SAN.

2. DG na adolescência e idade adulta, sendo necessária a presença de pelo menos duas das seguintes características durante pelo menos alguns meses: [8]
    - Forte repulsa ou desconforto com os caracteres sexuais primários ou secundários devido à sua incongruência com o género exprimido;
    - Forte desejo de perder, alguns ou todos, os seus caracteres sexuais primários ou secundários;
    - Forte desejo em ter os caracteres sexuais primários ou secundários do género oposto ao SAN;
    - Forte desejo em ser tratado, vivenciando e sendo aceite, como alguém do género oposto ao SAN.

O diagnóstico de DG na infância é particularmente complexo devido à reduzida persistência para a adolescência e idade adulta.[1,13] Espera-se que com os propostos critérios mais restritivos esta tendência decresça.[13] Sabe-se, no entanto, que grandes indicadores para a persistência são a continuação e intensificação da DG com o início da puberdade, assim como a transição social.[1,22] Por essa razão, apesar de o diagnóstico poder ser feito ainda na infância, apenas a partir do início da adolescência se pode iniciar qualquer terapêutica.

A primeira terapêutica disponível é a BHP. Esta terapêutica tem como principal objetivo estender a fase diagnóstica de DG na infância[13,23] devido à já referida importância deste

período para a persistência do diagnóstico. Com ela, há um bloqueio do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, permitindo aos jovens sentirem-se mais confortáveis com o seu corpo enquanto decidem sobre as suas opções terapêuticas futuras.[13,18] A BHP utiliza análogos da GnRH de longa duração de ação por via parentérica de forma mensal ou trimestral.[13] É uma terapêutica totalmente reversível,[23] com um excelente perfil de segurança.

A partir dos 16 anos, pode ser iniciada a THRS, uma terapêutica parcialmente irreversível.[13,19] A escolha desta idade deve-se ao facto de, para poder iniciar esta terapêutica, o diagnóstico de DG ter de ser persistente e bem documentado, acompanhado de uma capacidade para cumprir um consentimento informado.[3,13]

A THRS tem dois objetivos principais:[3,4,6,13]

1. Reduzir os níveis endógenos de hormonas sexuais, para assim reduzir os caracteres sexuais secundários;

2. Substituir os níveis endógenos de hormonas sexuais para níveis consistentes com o género expresso pelo indivíduo.

A terapêutica em FtM consiste na utilização de testosterona com o objetivo de atingir valores fisiológicos, adequados ao género expresso (320-1000 ng/dL),[3,4,13] sendo as formulações parentéricas as mais utilizadas,[6] mas as transdérmicas as com níveis séricos mais próximos dos fisiológicos.[3,6,27]

A terapêutica em MtF é mais complexa, exigindo a utilização de estrogénios e de anti androgénios.[13] O objetivo é, igualmente, atingir os valores fisiológicos adequados ao género expresso, tanto de estrogénios (100-200 pg/mL) como de testosterona (<50 ng/dL).[13] As formulações de estrogénios utilizadas em primeira linha são as transdérmicas,[6] com um excelente perfil de segurança,[14] assim como de níveis séricos.[26] Os anti androgénios têm mais opções de escolha, com os análogos da GnRH a terem um uso crescente,[3,26] muito devido ao seu excelente perfil de segurança.

Com os dados dos estudos existentes, tanto a BHP como a THRS são terapêuticas consideradas seguras. Ambas têm um número muito reduzido de efeitos secundários, principalmente a BHP. A THRS, apesar de ter um maior potencial para os ter, estes são

extremamente mais frequentes quando níveis suprafisiológicos das hormonas sexuais são atingidos,[1,6,13,29] sendo, portanto, fulcral o cumprimento das corretas posologias.

O principal possível efeito secundário da THRS em FtM é a eritrocitose.[6,7,9,13,23] Já no caso da THRS em MtF, o efeito secundário mais grave é o aumento do risco de eventos tromboembólicos.[4,6,7,13,26,32] Ainda assim, e como referido, se adequadamente administrado, o tratamento é seguro, havendo cada vez mais e melhores formas de administração visando conter estes efeitos.

De forma a controlar estas terapêuticas são recomendadas monitorizações seriadas durante o tratamento,[9,13] tipicamente realizadas a cada 3 meses durante o primeiro ano de THRS, sendo a cada 6-12 meses a partir do segundo.

CONCLUSÃO

A DG é uma área em particular expansão recente em termos médicos, culturais e de direitos humanos. Ainda assim, não tem um foco global no ensino médico. As mudanças de paradigma recentes têm visado aumentar o acesso aos cuidados de saúde necessários a esta população, através de mudanças, não só de critérios diagnósticos, como também da nomenclatura utilizada.

Com a mudança de paradigma social, também a procura por THRS tem aumentado em número total, não sendo ainda possível, com os dados mais recentes, aferir a real prevalência desta entidade. Estudos mais alargados de prevalência e etiologia da DG, já considerada multifatorial, mas ainda com várias dúvidas por esclarecer, serão fundamentais para melhores tratamentos disponíveis futuramente.

A presente revisão demonstrou, não apenas a importância da THRS para o prognóstico psicológico e social da população transgénero, como também da BHP. A última, para além da melhoria prognóstica, tem ainda a vantagem de estender a fase diagnóstica, sendo uma das soluções para o problema da baixa persistência do diagnóstico de DG na infância.

Ambas as terapêuticas têm um bom perfil de segurança a curto e médio prazo. Apesar de, como qualquer terapêutica, ter possíveis efeitos secundários, estes já são maioritariamente reduzidos com a introdução de diferentes formas de posologia e novos fármacos. Ainda assim, será fundamental para o futuro o contínuo estudo destas terapêuticas, almejando particularmente a avaliação dos seus efeitos a longo prazo.

Revelou-se igualmente importante um maior estudo acerca da monitorização a ser feita nestas terapêuticas. Não obstante ser já cumprida de forma regular, vislumbra-se necessário mais investigações acerca dos valores a usar, atendendo a que, com a alteração de género, surgem dúvidas acerca dos valores normais, de referência, a assumir como padrão, se do SAN, se do género expresso para o qual realizaram THRS.

ANEXO – TABELAS

TERMO	DEFINIÇÃO
Sexo	Refere-se aos atributos que definem biologicamente o género masculino ou feminino. Estes incluem: cromossomas sexuais; gónadas; hormonas sexuais; genitália; e caracteres sexuais secundários.
Sexo atribuído ao nascimento (SAN)	Sexo que se atribui ao nascimento, normalmente baseado na anatomia genital.
Género	Perceção social de masculino ou feminino.
Identidade de género	Sensação interna de ter género masculino, feminino ou outro.
Género expresso	Manifestação externa da identidade de género própria. Pode ser expressa pelo próprio nome; roupa; comportamento, entre outros.
Cisgénero	Forma alternativa de descrever pessoas não transgénero.
Transgénero	Termo atribuído a pessoas cuja identidade de género e/ou género expresso diferem do sexo atribuído ao nascimento.
Homem transgénero (FtM)	Indivíduo cujo sexo atribuído ao nascimento é feminino, mas que se identificam como homens.
Mulher transgénero (MtF)	Indivíduo cujo sexo atribuído ao nascimento é masculino, mas que se identificam como mulheres.
Transsexual	Termo antigo utilizado para se referir a indivíduos que realizaram intervenções médicas, ou as procuram realizar, de forma a ter uma transição permanente.
Transição	Processo através do qual indivíduos transgénero alteram as suas características físicas, sociais e/ou legais, de forma a serem consistentes com a sua identidade de género.

TABELA 1. TERMINOLOGIA E DEFINIÇÕES RELACIONADAS COM O GÉNERO[3,4,7,13,18]

ALTERAÇÕES	TEMPO ESPERADO PARA INÍCIO
Aumento da líbido	0-3 meses
Pele oleosa/acneica	0-3 meses
Aumento da pilosidade (facial e corporal)	3-6 meses
Aumento da massa muscular	3-6 meses
Redistribuição masculina da gordura corporal	3-6 meses
Atrofia vaginal	3-6 meses

Cessação da menstruação	3-12 meses (podendo necessitar de auxílio de progestativo)
Aumento do clítoris	3-12 meses
Voz mais grossa	6-12 meses
Perda de cabelo (de padrão masculino)	6-12 meses (se predisposição genética para tal)

TABELA 2. ALTERAÇÕES ESPERADAS DEVIDO A THRS EM FtM[3,4,13,23,27]

ALTERAÇÕES	TEMPO ESPERADO PARA INÍCIO
Líbido diminuída	0-6 meses
Disfunção sexual masculina	0-6 meses
Aumento da suavidade cutânea	3-12 meses
Redução da massa muscular	3-12 meses
Redistribuição feminina da gordura corporal	3-12 meses
Diminuição da pilosidade terminal	6-12 meses
Desenvolvimento mamário	3-12 meses, com pico máximo em 2-3 anos
Redução do volume testicular	gradual

TABELA 3. ALTERAÇÕES ESPERADAS DEVIDO A THRS EM MtF[3,4,13,26,27]

NOTA: Deve ser salientado que não haverá alterações vocais ou da proeminência laríngea caso estas já tenham acontecido quando iniciada a terapêutica

ESTADIO	MAMA (Feminino)	GENITAIS (Masculino)
1	Ausência de tecido palpável	Volume testicular < 4 mL
2	Botão mamário	Volume testicular de 4 a 6 mL
3	Crescimento mamário	Volume testicular de 6 a 12 mL, com maior volume do escroto e pénis
4	Maior crescimento mamário, com mamilo e aréola elevados	Volume testicular de 12-15 mL, com escroto pigmentado e pénis mais grosso
5	Mama de adulta, com aréola no mesmo plano e mamilo pigmentado	Volume testicular > 15 mL, com escroto e pénis de adulto

TABELA 4. ESTÁDIOS DE TANNER DO DESENVOLVIMENTO PUBERTÁRIO[13]

ICD-11 (Incongruência de género na infância)	ICD-10 (Distúrbio de identidade de género na infância)	DSM-5 (Disforia de género na criança)
A. Forte desejo de vir a ser, ou insistência de que é, do género oposto ao atribuído ao nascimento	**A.** Angústia intensa e persistente devido ao SAN, com desejo expresso de ser do género oposto	**A.** Preferência pela utilização de roupas tipicamente usadas pelo género oposto
B1. Repulsa à própria anatomia sexual ou aos caracteres sexuais secundários que irá desenvolver	**B1.** Persistente repúdio pelas estruturas anatómicas do SAN.	**B.** Desejo em ser do género oposto durante jogos e atividades
B2. Desejo de possuir a anatomia sexual ou os caracteres sexuais secundários do género oposto	**B2.** Aversão à utilização de roupas e realização de atividades típicas do SAN	**C.** Preferência por atividades ou brinquedos típicos do género oposto
C. Preferência por atividades tipicamente associados ao género oposto ao SAN.	**C.** Ainda não atingiu puberdade	**D.** Escolhe brincar com crianças do género oposto
	D. Distúrbio permanece por pelo menos 6 meses.	**E.** Desejo intenso em ser do género oposto
		F. Desejo em ter os caracteres sexuais (primários e/ou secundários) do género expresso
		G. Angústia intensa devido à sua anatomia sexual
		H. Ansiedade e *stress* extremos

TABELA 5. COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE DG NA INFÂNCIA[8,13]

ICD-11: Necessita de todos os 3 critérios (A + B1/B2 + C) durante pelo menos 2 anos.

ICD-10: Necessita de todos os 4 critérios (A + B1/B2 + C + D).

DSM-5: Necessita de 6 dos 8 critérios.

ICD-11 (Incongruência de género no adolescente e adulto)	ICD-10 (Transsexualismo)	DSM-5 (Disforia de género no adolescente e adulto)
A. Repulsa/desconforto com os seus caracteres sexuais primários ou secundários devido à sua incongruência com o género exprimido	**A.** Desejo em ser aceite como alguém do género oposto ao SAN, usualmente acompanhado com o desejo de realizar terapêutica para tal	**A.** Repulsa/desconforto com os seus caracteres sexuais primários ou secundários
B. Forte desejo de perder, alguns ou todos, os seus caracteres sexuais primários ou secundários	**B.** Identidade transsexual persistente durante pelo menos 2 anos	**B.** Desejo de perder os sues caracteres sexuais primários ou secundários
C. Forte desejo em ter os caracteres sexuais primários e/ou secundários do género oposto	**C.** Este desejo não é sintoma de outra patologia, incluindo mental	**C.** Desejo em ter os caracteres sexuais primários e/ou secundários do género oposto
D. Forte desejo em ser tratado, vivenciando e sendo aceite, como alguém do género oposto ao atribuído ao nascimento		**D.** Desejo em ser do género oposto
		E. Desejo em ser tratado como alguém do género oposto
		F. Convicção de que tem sentimentos e reações típicas do género oposto

TABELA 6. COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE DG NA ADOLESCÊNCIA E ADULTO[8,13]

ICD-11: Necessita de pelo menos 2 dos 4 critérios, durante pelo menos alguns meses.

ICD-10: Necessita de todos os 3 critérios.

DSM-5: Necessita de pelo menos 2 dos 6 critérios, durante pelo menos 6 meses.

Molécula	Administração	Dosagem	Comentários
Testosterona undecanoato	Oral	160 – 240 mg/dia	- grande variabilidade dos valores séricos; - hepatotoxicidade
Testosterona undecanoato	Parentérica (intramuscular)	1000 mg cada 12 semanas	- níveis séricos estáveis - risco de microembolismo pulmonar.
Testosterona enantato ou cipionato	Parentérica (intramuscular)	100 – 200 mg cada 2 semanas **OU** 50 - 100 mg/semana	- picos nos níveis séricos, levando a instabilidade humoral - maior risco de eritrocitose
Testosterona	Transdérmica (*patch*)	2,5 – 7,5 mg/dia	- mimetiza secreção fisiológica - possível irritação cutânea
Testosterona	Transdérmica (gel 1%)	2,5 – 10 g/dia	- mimetiza secreção fisiológica - risco de transferir a outros

TABELA 7. THRS EM FtM[3,4,13,23]

Molécula	Administração	Dosagem	Comentários
Estradiol	Oral	2 – 6 mg/dia	- maior risco tromboembólico
Estradiol	Transdérmico (*patch*)	0,1 – 0,4 mg/dia, 2x/semana	- menor risco tromboembólico - níveis séricos mais constantes - possível irritação cutânea
Estradiol valerato ou cipionato	Parentérico (intramuscular)	5 – 20 mg cada 2 semanas **OU** 2 – 10 mg/semana	- picos mais rápidos - risco de abuso/*overdose*
Análogos da GnRH	Parentérico (subcutâneo)	3,75 mg/mês **OU** 11,25 mg/3 meses	- supressão eficaz - custo elevado
Acetato de ciproterona	Oral	50 – 100 mg/dia	- possível hepatotoxicidade - sedação dose dependente
Espironolactona	Oral	100 – 200 mg/dia	- possível hipercaliemia

TABELA 8. THRS EM MtF[3,4,13,26]

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Sandra Paiva, por todo o apoio e motivação, assim como pela fomentação do interesse nesta tão fascinante área.

À minha coorientadora, Doutora Leonor Viegas, pelo despertar do encanto pela Endocrinologia e por todo o apoio dado.

À minha família, pela paciência e incentivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shumer DE, Nokoff NJ, Spack NP. Advances in the Care of Transgender Children and Adolescents. *Adv Pediatr*. 2016;63(1):79-102. doi:10.1016/j.yapd.2016.04.018

2. McInroy LB, Craig SL. Transgender Representation in Offline and Online Media: LGBTQ Youth Perspectives. *J Hum Behav Soc Environ*. 2015;25(6):606-617. doi:10.1080/10911359.2014.995392

3. Hadj-Moussa M, Ohl DA, Kuzon WM. Evaluation and Treatment of Gender Dysphoria to Prepare for Gender Confirmation Surgery. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):607-617. doi:10.1016/j.sxmr.2018.03.006

4. Wilczynski C, Ann Emanuele M. Treating a transgender patient: Overview of the guidelines. *Postgrad Med*. 2014;126(7):121-128. doi:10.3810/pgm.2014.11.2840

5. Wiepjes CM, Nota NM, de Blok CJM, et al. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972–2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets. *J Sex Med*. 2018;15(4):582-590. doi:10.1016/j.jsxm.2018.01.016

6. Meriggiola MC, Berra M. Safety of hormonal treatment in transgenders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(6):565-569. doi:10.1097/01.med.0000436187.95351.a9

7. Klein DA, Paradise SL, Goodwin ET. Caring for transgender and gender-diverse persons: What clinicians should know. *Am Fam Physician*. 2018;98(11):645-653.

8. Reed GM, Drescher J, Krueger RB, et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry*. 2016;15(3):205-221. doi:10.1002/wps.20354

9. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; A review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin*

Transl Endocrinol. 2015;2(2):55-60. doi:10.1016/j.jcte.2015.02.003

10. Robles R, Fresán A, Vega-Ramírez H, et al. Removing transgender identity from the classification of mental disorders: a Mexican field study for ICD-11. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(9):850-859. doi:10.1016/S2215-0366(16)30165-1

11. Drescher J, Cohen-Kettenis PT, Reed GM. Gender incongruence of childhood in the ICD-11: Controversies, proposal, and rationale. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(3):297-304. doi:10.1016/S2215-0366(15)00586-6

12. de Souza Santos R, Frank AP, Nelson MD, Garcia MM, Palmer BF, Clegg DJ. Sex, gender, and transgender: Metabolic impact of cross hormone therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1043:611-627. doi:10.1007/978-3-319-70178-3_27

13. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/ gender-incongruent persons: An endocrine society∗clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):3869-3903. doi:10.1210/jc.2017-01658

14. Steensma TD, Kreukels BPC, de Vries ALC, Cohen-Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. *Horm Behav*. 2013;64(2):288-297. doi:10.1016/j.yhbeh.2013.02.020

15. Rosenthal SM. Approach to the patient: Transgender youth: Endocrine considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4379-4389. doi:10.1210/jc.2014-1919

16. Coleman E. *Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People: An Introduction*. Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/B978-0-12-803506-1.00058-9

17. Rafferty J, Yogman M, Baum R, et al. Ensuring comprehensive care and support for transgender and gender-diverse children and adolescents. *Pediatrics*. 2018;142(4). doi:10.1542/peds.2018-2162

18. Butler G, De Graaf N, Wren B, Carmichael P. Assessment and support of children and

adolescents with gender dysphoria. *Arch Dis Child*. 2018;103(7):631-636. doi:10.1136/archdischild-2018-314992

19. De Vries ALC, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar ECF, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics*. 2014;134(4):696-704. doi:10.1542/peds.2013-2958

20. Atkinson SR, Russell D. Gender dysphoria. *Aust Fam Physician*. 2015;44(11):792-796. doi:10.2310/psych.13035

21. Klein DA, Berry-Bibee EN, Keglovitz Baker K, Malcolm NM, Rollison JM, Frederiksen BN. Providing quality family planning services to LGBTQIA individuals: a systematic review. *Contraception*. 2018;97(5):378-391. doi:10.1016/j.contraception.2017.12.016

22. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BPC, Beekman AJ, Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: A quantitative follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(6):582-590. doi:10.1016/j.jaac.2013.03.016

23. Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):597-606. doi:10.1111/cen.12753

24. Shumer DE, Spack NP. Current management of gender identity disorder in childhood and adolescence: Guidelines, barriers and areas of controversy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(1):69-73. doi:10.1097/MED.0b013e32835c711e

25. Schagen SEE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment to Suppress Puberty in Gender Dysphoric Adolescents. *J Sex Med*. 2016;13(7):1125-1132. doi:10.1016/j.jsxm.2016.05.004

26. Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of transpeople part II. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transwomen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):607-615. doi:10.1111/cen.12754

27. Fabris B, Bernardi S, Trombetta C. Cross-sex hormone therapy for gender dysphoria. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(3):269-282. doi:10.1007/s40618-014-0186-2

28. Jones SD, Dukovac T, Sangkum P, Yafi FA, Hellstrom WJG. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev*. 2015;3(2):101-112. doi:10.1002/smrj.43

29. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, 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. *J Sex Med*. 2014;11(8):1999-2011. doi:10.1111/jsm.12571

30. Klink D, Caris M, Heijboer A, Van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):E270-E275. doi:10.1210/jc.2014-2439

31. Siomou E, Kosmeri C, Pavlou M, Vlahos AP, Argyropoulou MI, Siamopoulou A. Arterial hypertension during treatment with triptorelin in a child with Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(9):1633-1636. doi:10.1007/s00467-014-2795-6

32. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: A case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):471-478. doi:10.1530/EJE-13-0493

33. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism*. 2014;63(8):989-994. doi:10.1016/j.metabol.2014.05.005

34. Gooren LJ, van Trotsenburg MAA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast Cancer Development in Transsexual Subjects Receiving Cross-Sex Hormone Treatment. *J Sex Med*. 2013;10(12):3129-3134. doi:10.1111/jsm.12319

35. Roberts TK, Kraft CS, French D, et al. Interpreting laboratory results in transgender patients on hormone therapy. *Am J Med*. 2014;127(2):159-162. doi:10.1016/j.amjmed.2013.10.009