

**FELIPE FERREIRA**

**TERAPIA MEDICAMENTOSA NO PROCESSO TRANSEXUALIZADOR: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**BRASÍLIA  
2022**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**FELIPE FERREIRA**

**TERAPIA MEDICAMENTOSA NO PROCESSO TRANSEXUALIZADOR: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof. Dra. Patrícia Medeiros de Souza

Brasília  
2022

**FELIPE FERREIRA**

**TERAPIA MEDICAMENTOSA NO PROCESSO TRANSEXUALIZADOR: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre em Ciências  
da Saúde, pelo programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde da Universidade de  
Brasília.

\_\_\_\_\_ em 15 de julho de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

-----  
Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza (presidente)  
Universidade de Brasília (UNB)

-----  
Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves  
Universidade de Brasília (UNB)

-----  
Profa .Dra. Lunara Teles Silva  
Universidade de Brasília (UNB) – aluna de pós-doutorado  
Ministério da Saúde

*Dedico este trabalho à minha família, que cresceu junto com ele, e a minha esposa, que estava de pé quando tive de me deitar.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Rainy, minha esposa, que esteve comigo em todas as alegrias e desafios dos últimos anos, dos quais este trabalho foi apenas uma pequena parte.

Agradeço aos meus filhos que tentaram ajudar na digitação do manuscrito, mas que por serem bebês acabaram apagando-o algumas vezes.

Agradeço aos meus pais, Helia e João Bosco, que são meus exemplos e maiores professores.

Agradeço à Dra. Patrícia, dedicada professora, amiga companheira e verdadeiramente uma segunda mãe.

Agradeço à Nathalia Lobão, por ser chata, e por se uma amiga sem igual.

Agradeço à Dra. Angélica e Dra. Cinthia pela inestimável orientação na elaboração e correção deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Francisco Neves, que abriu incontáveis portas onde antes havia apenas paredes.

Agradeço à Dra. Adriana pelo conhecimento que iluminou este trabalho.

Enfim, agradeço a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento e conclusão desse trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** A terapia empregada para a transição física na disforia de gênero é a Terapia Hormonal Transexualizadora que leva a aquisição de características sexuais secundárias próprias do sexo com o qual o usuário se identifica. **Justificativa:** O trabalho é de importância para os profissionais de saúde que trabalham com esta população porque traça um perfil através de revisão sistemática mediante a formulação de três perguntas a saber: quais os critérios de inclusão e exclusão para se iniciar a hormonoterapia, quais os exames laboratoriais que devem ser monitorados e os efeitos adversos imediatos e tardios que a hormonoterapia pode trazer para esta população de homem e mulher trans. **Objetivo:** realizar um levantamento sistemático da literatura a fim de estabelecer recomendações baseadas na evidência disponível a respeito da terapia medicamentosa hormonal e adjuvantes não hormonais utilizados no processo transexualizador para homens e mulheres transexuais, maiores de 18 anos. **Método:** A busca foi estruturada de forma a responder essas três questões e realizada nas bases de dados entre o período de 01/01/2004 a 23/08/2020, nas bases: G-I-N, Medline (via PubMed), Embase e Cochrane. **Resultados:** Dentre os 733 artigos encontrados, 51 foram excluídos no processo de remoção de duplicatas, restando 682. Destes, 499 foram excluídos na leitura do resumo por se encaixarem nos critérios de exclusão. No total 183 artigos foram lidos na íntegra e 121 foram excluídos. Apenas 62 artigos se encaixavam nos critérios de inclusão e destes 43 diziam respeito a população de homens trans e 42 a respeito da mulher trans. As evidências ainda são limitadas, devido a baixa qualidade dos estudos. **Discussão:** Os critérios para início da terapia envolvem correto diagnóstico, capacidade de adesão e a inexistência de condições patológicas que contraindique o uso da terapia hormonal transexualizadora. As alterações dos exames laboratoriais da mulher trans se aproximaram do esperado na população de mulheres cis, e as alterações do homem trans se assemelham a do homem cis. Os estudos não identificaram aumento nos casos de câncer de mama nos usuários em uso de terapia hormonal transexualizadora assim como a ocorrência de eventos adversos foram considerados poucos e leves, como hipertensão, dor no local de administração e alteração do perfil risco epidemiológico cardiovascular e coagulopatias. **Conclusão:** As condições ideais para início da terapia sexual transexualizadora se encontram bem consolidadas pelos consensos. Já a questão da periodicidade e as alterações esperados os resultados ainda se baseiam em grande parte na literatura oriunda do tratamento de hipogonadismo em pessoas cis, tornando necessário mais estudos de acompanhamento da população transexual. Apesar dos estudos terem encontrados eventos adversos leves, poucos tiveram duração superior a cinco anos, sendo necessário mais estudos de acompanhamento prolongado tendo em vista que a perspectiva é que o tratamento prossiga durante toda a vida do usuário.

**Palavras-chave:** Pessoas Transgênero; Androgênios; Estrógeno; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Revisão Sistemática, Disforia de Gênero.

## **ABSTRACT**

The therapy used for the physical transition in gender dysphoria is the Transsexualizing Hormone Therapy, which leads to the acquisition of secondary sexual characteristics of the sex with which the user identifies. To carry out a systematic survey of the literature in order to establish recommendations based on the available evidence regarding hormonal drug therapy and non-hormonal adjuvants used in the transsexualization process for transgender men and women over 18 years of age. The work is of paramount importance for health professionals who work with this population because it outlines a profile through a systematic review by formulating three questions, namely: what are the inclusion and exclusion criteria for starting hormone therapy, what are the laboratory tests that should be monitored and the immediate and late adverse effects that hormone therapy can bring to this population of trans men and women. The search was structured in order to answer three questions and was carried out from 01/01/2004 to 08/23/2020), in the following databases: G-I-N, Medline (via PubMed), Embase and Cochrane. Among the 73 articles found, 51 were excluded in the process of removing duplicates, leaving 682. Of these, 499 were excluded when reading the abstract because they fit the exclusion criteria. 183 articles were read in full and 121 were excluded. Only 62 articles met the inclusion criteria and these 43 were about the trans men population and 42 about trans women. The evidence is still limited, due to the low quality of the studies. The criteria for initiation of therapy involve correct diagnosis, ability to adhere and the absence of pathological conditions that contraindicate the use of transsexualizing hormone therapy. The changes in laboratory tests of the trans woman were close to what was expected in the population of cis women, and the changes of the trans man are similar to that of the cis man. The studies did not identify an increase in breast cancer cases in users using transsexualizing hormone therapy, as well as the occurrence of adverse events were considered few and mild, such as hypertension, pain at the administration site and alteration of the cardiovascular epidemiological risk profile and coagulopathies. Ideas for starting transsexualizing sex therapy are well consolidated by consensus. The ideal conditions for starting transsexualizing sexual therapy are well established by consensus. Regarding the periodicity and the expected changes, the results are still largely based on the literature from the treatment of hypogonadism in cis people, making more follow-up studies of the transsexual population necessary. Although the studies have found mild adverse events, few have lasted longer than 5 years, and more prolonged follow-up studies are needed, given that the perspective is that the treatment will continue throughout the user's life.

**Keywords:** Transgender; androgens; Estrogen; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Clinical Examinations, Sistematic Review, Gender Dysphoria.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Efeitos diretos da testosterona e efeitos mediados indiretamente por meio da di-hidrotestosterona ou do estradiol.....                             | 23 |
| <b>Figura 2</b> - Controle neuroendócrino de secreção de gonadotropinas no sexo feminino.....                                                                        | 27 |
| <b>Figura 3</b> - Relações hormonais no ciclo menstrual humano.....                                                                                                  | 28 |
| <b>Figura 4</b> - Diagrama de fluxo de busca e seleção, segundo a ferramenta <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA)..... | 47 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Quadro 1</b> - Disforia de Gênero em Adultos (5).....                                                                                                                                                                                            | 19  |
| <b>Quadro 2</b> - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo - Critérios de elegibilidade para a terapia de homens transexuais.....                            | 40  |
| <b>Quadro 3</b> - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo - Exames físico, laboratorial ou de imagem na Terapia Transexualizadora do Homem Transexual....   | 41  |
| <b>Quadro 4</b> - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo – Eventos Adversos na Terapia Transexualizadora do Homem Transexual.....                          | 41  |
| <b>Quadro 5</b> - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo - Critérios de elegibilidade para a terapia de mulheres transexuais.....                          | 42  |
| <b>Quadro 6</b> - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo - Exames físico, laboratorial ou de imagem na Terapia Transexualizadora do Mulher Transexual..... | 43  |
| <b>Quadro 7</b> - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo – Eventos Adversos na Terapia Transexualizadora da Mulher Transexual.....                         | 43  |
| <b>Quadro 8</b> - Sumarização de resultados de exames e de desfechos dos estudos incluídos na metodologia aplicada a este estudo.....                                                                                                               | 49  |
| <b>Quadro 9</b> - Sumarização das avaliações dos critérios de inclusão e exclusão da terapia transexualizadora.....                                                                                                                                 | 78  |
| <b>Quadro 10</b> - Sumarização dos valores de referência dos exames laboratoriais utilizados nos estudos.....                                                                                                                                       | 82  |
| <b>Quadro 11</b> - Sumarização da periodicidade de acompanhamento de exames laboratoriais nos estudos analisados.* .....                                                                                                                            | 88  |
| <b>Quadro 12</b> - Sumarização dos eventos adversos relatados nos estudos.....                                                                                                                                                                      | 90  |
| <b>Quadro 13</b> - Sumarização de resultados de exames e de desfechos dos estudos incluídos na metodologia aplicada a este estudo.....                                                                                                              | 101 |
| <b>Quadro 14</b> - Sumarização das avaliações dos critérios de inclusão e exclusão da terapia transexualizadora.....                                                                                                                                | 124 |

|                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Quadro 15</b> - Valores de referência dos exames laboratoriais.....                                                 | 129 |
| <b>Quadro 16</b> - Sumarização da periodicidade de acompanhamento de exames laboratoriais nos estudos analisados.....  | 133 |
| <b>Quadro 17</b> - Sumarização dos eventos adversos relatadas nos estudos.....                                         | 134 |
| <b>Quadro 18</b> - Análise do Risco de Viés dos Estudo Seleccionados.....                                              | 137 |
| <b>Quadro 19</b> - Análise do Risco de Viés das Revisões Sistemáticas Seleccionadas por meio de Amstar II.....         | 141 |
| <b>Quadro 20</b> - Análise do Risco de Viés dos Consensos por meio de AGREE II.....                                    | 144 |
| <b>Quadro 21</b> - Tempo médio estimado para desenvolvimento de efeitos masculinizantes no homem transgênero (6).....  | 149 |
| <b>Quadro 22</b> - Tempo médio estimado para desenvolvimento de efeitos feminilizantes na mulher transgênero (13)..... | 160 |
| <b>Quadro 23</b> - Resumo das recomendações de monitorização terapêutica da Mulher trans.....                          | 162 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|          |                                                                                     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| ANVISA   | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                            |
| CID-10   | Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde |
| CTX      | Telopeptídeo C-terminal                                                             |
| DSM      | Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais                             |
| E2       | Estradiol                                                                           |
| EAM      | Evento Adverso a Medicamentos                                                       |
| FSH      | Hormônio Folículo-estimulante                                                       |
| GGT      | Gama Glutamil Transferase                                                           |
| GnRH     | Hormônio Liberador de Gonadotrofina                                                 |
| Hb       | Hemoglobina                                                                         |
| HDL      | <i>High Density Lipoproteins</i>                                                    |
| HIV      | Vírus da Imunodeficiência Humana                                                    |
| HOMA- IR | <i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>                           |
| IM       | Intramuscular                                                                       |
| IMC      | Índice de Massa Corporal                                                            |
| IQR      | Amplitude Interquartil                                                              |
| LDL      | <i>Low Density Lipoproteins</i>                                                     |
| LH       | Hormônio Luteinizante                                                               |
| OMS      | Organização Mundial de Saúde                                                        |
| ONIG     | <i>Osservatorio Nazionale Sull'Identità Di Genere</i>                               |
| P1NP     | Propeptídeo Amino-terminal do Procolágeno Tipo 1                                    |
| PI/ECO   | <i>Population, Intervention/Exposition, Comparison and Type Of Study</i>            |
| PRISMA   | <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>           |
| PSA      | Antígeno Prostático Específico                                                      |
| RIP      | Razão de Incidência Padronizada                                                     |
| SC       | Subcutâneo                                                                          |
| SHBG     | Globulina de Ligação aos Hormônios Sexuais                                          |
| T3       | Triiodotironina                                                                     |
| T4       | Tiroxina                                                                            |
| TBG      | Globulina Ligadora do Hormônio Tireoidiano                                          |

|         |                                    |
|---------|------------------------------------|
| TG      | Triglicerídeo                      |
| TGO-AST | Aspartato Transaminase             |
| TGP-ALT | Alanina Transaminase               |
| THT     | Terapia Hormonal Transexualizadora |
| TSH     | Hormônio Tireoestimulante          |
| TVP     | Trombose Venosa Profunda           |
| VO      | Via Oral                           |

## SUMÁRIO

|          |                                                                                                                                              |           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>PROLOGO.....</b>                                                                                                                          | <b>15</b> |
| <b>2</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                                                                                                       | <b>15</b> |
| 2.1      | DIAGNÓSTICO DA DISFORIA DE GÊNERO.....                                                                                                       | 18        |
| 2.1.1    | <b>Critérios Diagnósticos Conforme DSM-5.....</b>                                                                                            | <b>19</b> |
| 2.1.2    | <b>Critérios Diagnósticos Conforme Classificação Estatística Internacio-<br/>nal de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).20</b> | <b>20</b> |
| 2.2      | TRATAMENTO DA DISFORIA DE GÊNERO.....                                                                                                        | 21        |
| 2.2.1    | <b>Fisiologia e Farmacologia dos Hormônios Usados na Terapia Transe-<br/>xualizadora.....</b>                                                | <b>21</b> |
| 2.2.1.1  | Fisiologia da Testosterona.....                                                                                                              | 22        |
| 2.2.1.2  | Farmacologia da Testosterona.....                                                                                                            | 24        |
| 2.2.1.3  | Fisiologia do Estrógeno.....                                                                                                                 | 25        |
| 2.2.1.4  | Farmacologia do Estrógeno.....                                                                                                               | 29        |
| 2.2.2    | <b>Terapia Hormonal Usada na Terapia Transexualizadora.....</b>                                                                              | <b>31</b> |
| 2.2.2.1  | Abordagem Terapêutica do Homem Transexual.....                                                                                               | 31        |
| 2.2.2.2  | Abordagem Terapêutica da Mulher Transexual.....                                                                                              | 32        |
| 2.2.3    | <b>Exames Clínicos, Laboratoriais e de Imagem na Terapia Hormonal<br/>Transexualizadora.....</b>                                             | <b>35</b> |
| 2.2.4    | <b>Eventos Adversos da Terapia Transexualizadora.....</b>                                                                                    | <b>36</b> |
| 2.3      | JUSTIFICATIVA.....                                                                                                                           | 37        |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS.....</b>                                                                                                                        | <b>38</b> |
| 3.1      | GERAL.....                                                                                                                                   | 38        |
| 3.2      | ESPECÍFICOS.....                                                                                                                             | 38        |
| <b>4</b> | <b>MÉTODOS.....</b>                                                                                                                          | <b>39</b> |
| 4.1      | REGISTRO.....                                                                                                                                | 39        |
| 4.2      | PERGUNTA DE BUSCA.....                                                                                                                       | 39        |
| 4.2.1    | <b>Pergunta PI/ECO 1.....</b>                                                                                                                | <b>40</b> |
| 4.2.2    | <b>Pergunta PI/ECO 2.....</b>                                                                                                                | <b>40</b> |
| 4.2.3    | <b>Pergunta PI/ECO 3.....</b>                                                                                                                | <b>41</b> |

|              |                                                                                                    |            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>4.2.4</b> | <b>Pergunta PI/ECO 4.....</b>                                                                      | <b>42</b>  |
| <b>4.2.5</b> | <b>Pergunta PI/ECO 5.....</b>                                                                      | <b>42</b>  |
| <b>4.2.6</b> | <b>Pergunta PI/ECO 6.....</b>                                                                      | <b>43</b>  |
| 4.3          | CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....                                                                    | 44         |
| 4.4          | FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....                                                    | 45         |
| 4.5          | PROCESSO DE SELEÇÃO.....                                                                           | 45         |
| 4.6          | COLETA DE DADOS.....                                                                               | 45         |
| 4.7          | RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....                                  | 46         |
| 4.8          | SÍNTESE DOS DADOS.....                                                                             | 46         |
| <b>5</b>     | <b>RESULTADOS.....</b>                                                                             | <b>47</b>  |
| 5.1          | RESULTADOS DA BUSCA E SELEÇÃO DE ESTUDOS A RESPEITO DE HOMENS TRANSEXUAIS.....                     | 48         |
| 5.2          | RESULTADOS DA BUSCA E SELEÇÃO DE ESTUDOS A RESPEITO DE MULHERES TRANSEXUAIS.....                   | 100        |
| <b>6</b>     | <b>DISCUSSÃO.....</b>                                                                              | <b>145</b> |
| 6.1          | CRITÉRIOS DE PARA INÍCIO DA TERAPIA HORMONAL TRANSEXUALIZADORA NO HOMEM TRANSEXUAL – PI/ECO 1..... | 146        |
| <b>6.1.1</b> | <b>Critérios de Inclusão.....</b>                                                                  | <b>146</b> |
| <b>6.1.2</b> | <b>Critérios de Exclusão.....</b>                                                                  | <b>146</b> |
| 6.2          | ACOMPANHAMENTO DO HOMEM TRANSGÊNERO – PI/ECO 2.....                                                | 148        |
| <b>6.2.1</b> | <b>Acompanhamento Clínico.....</b>                                                                 | <b>148</b> |
| <b>6.2.2</b> | <b>Monitorização Terapêutica - Exames Complementares.....</b>                                      | <b>150</b> |
| 6.2.2.1      | Dosagem de Testosterona Total no Plasma.....                                                       | 151        |
| 6.2.2.2      | Hematócrito.....                                                                                   | 153        |
| 6.2.2.3      | Função Hepática.....                                                                               | 153        |
| 6.2.2.4      | Perfil Lipídico.....                                                                               | 153        |
| 6.2.2.5      | Outros.....                                                                                        | 154        |
| <b>6.2.3</b> | <b>Monitoramento Ginecológico.....</b>                                                             | <b>154</b> |
| <b>6.2.4</b> | <b>Monitoramento da Densidade Mineral Óssea.....</b>                                               | <b>155</b> |
| <b>6.2.5</b> | <b>Triagem para Câncer de Mama.....</b>                                                            | <b>155</b> |

|              |                                                                                                                        |            |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.3          | ACOMPANHAMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO PROCESSO TRANSEXUALIZADO – PI/ECO 3.....                              | 156        |
| 6.4          | ACOMPANHAMENTO DA MULHER TRANSEXUAL – PI/ECO 4.....                                                                    | 156        |
| <b>6.4.1</b> | <b>Critérios de Inclusão.....</b>                                                                                      | <b>156</b> |
| <b>6.4.2</b> | <b>Critérios de Exclusão.....</b>                                                                                      | <b>157</b> |
| 6.5          | ACOMPANHAMENTO DA MULHER TRANSGÊNERO – PI/ECO 5.....                                                                   | 159        |
| <b>6.5.1</b> | <b>Acompanhamento Clínico.....</b>                                                                                     | <b>159</b> |
| <b>6.5.2</b> | <b>Monitorização Terapêutica - Exames Complementares.....</b>                                                          | <b>162</b> |
| 6.5.2.1      | Dosagem de Hormônios Sexuais (LH, FSH, testosterona, estradiol).....                                                   | 163        |
| 6.5.2.2      | Dosagem de Prolactina.....                                                                                             | 164        |
| 6.5.2.3      | Hematócrito e Hemoglobina.....                                                                                         | 164        |
| 6.5.2.4      | Função Hepática.....                                                                                                   | 165        |
| 6.5.2.5      | Acompanhamento de Eletrólitos.....                                                                                     | 165        |
| <b>6.5.3</b> | <b>Cuidados Preventivos de Mulheres Trans.....</b>                                                                     | <b>166</b> |
| 6.5.3.1      | Triagem para Osteoporose e Monitoramento da Densidade Mineral Óssea.....                                               | 166        |
| 6.5.3.2      | Triagem para Câncer de Mama.....                                                                                       | 167        |
| 6.5.3.3      | Triagem para Doença Cardiovascular – Perfil Lipídico, Diabetes e Outros.....                                           | 168        |
| 6.5.3.4      | Triagem para Câncer de Próstata.....                                                                                   | 169        |
| 6.6          | ACOMPANHAMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO PROCESSO TRANSEXUALIZADOR – PI/ECO 6.....                             | 169        |
| <b>7</b>     | <b>CONCLUSÃO.....</b>                                                                                                  | <b>171</b> |
|              | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                                | <b>172</b> |
|              | <b>APÊNDICE A – FONTES, ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE LITERATURA E QUANTITATIVO DE ESTUDOS ENCONTRADOS.....</b>              | <b>181</b> |
|              | <b>APÊNDICE B – ESTUDOS EXCLUÍDOS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO SELECIONADOS (FASE DE ELEGIBILIDADE).....</b> | <b>183</b> |

## 1 PROLOGO

O presente trabalho teve sua origem no final de 2017 como parte da necessidade do Ministério da Saúde em redigir um PCDT que abordasse, a nível nacional, a terapia transexualizadora para a população diagnosticada com disforia de gênero. Tal trabalho se revelou grande desafio para os envolvidos tanto por sua complexidade quanto pela importância de seus objetivos. Apesar de ter sido concluído os frutos de tal projeto nunca vieram a luz do dia por fatores além do controle dos pesquisadores envolvidos.

A realização deste projeto de mestrado vem para honrar os esforços empregados no projeto original e para partilhar uma pequena parcela dos frutos daquilo que foi plantado há cinco anos.

## 2 INTRODUÇÃO

Registros do século terceiro relatam uma situação inusitada, o imperador romano Heliogábalo procurava médicos do império que fossem capazes de transformá-lo em uma mulher. Seus súditos mais diretos, a pedido seu, o tratavam pelo título de rainha. Este não foi um fato isolado na história, relatos passados e presentes em culturas diversas tendo algo em comum, homens e mulheres profundamente angustiados com seu sexo desejando viver como o sexo oposto. (1,2)

O termo transexualidade surgiu no século 20 como parte da tentativa de investigar cientificamente indivíduos com expressões divergentes de identidade de gênero. Apesar disso, os pormenores e definições ligadas a esse termo, e outros que surgiram nos últimos anos, prossegue em contínuo debate científico e social. (3,4)

Em nossa sociedade a transexualidade sempre foi tema controverso. A confusão entre a identidade de gênero e a condição patológica da disforia de gênero perdurou até a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). A publicação da quinta edição do DSM foi um marco por deixar de

classificar o transexualismo como “transtorno de identidade de gênero” e passar a focar na “Disforia de Gênero”. A mudança refletiu uma evolução, deixando de entender o transexualismo como um desvio ou patológica. O foco passou a ser o sofrimento causado pela divergência entre o sexo e o gênero, denominada disforia de gênero, e reforçou o foco da terapêutica no alívio do sofrimento e não em tentar enquadrar o indivíduo em um papel social previamente definido por sua biologia. (5)

Apesar das mudanças de entendimento e definição, o uso destes termos tem seu lugar na prática clínica, permitindo uma orientação do profissional no diagnóstico e na indicação de tratamento. (6)

Existe hoje amplo debate a respeito dos termos empregados para aquilo que é chamado de transexualidade. Dentre eles os mais disseminados estão relacionados ao DSM-5. A “disforia de gênero” caracteriza-se como condição de sofrimento psíquico, caracterizada pelo descontentamento do indivíduo com seu gênero designado ao nascer, e pode acompanhar incongruência de gênero, também conhecida como transexualidade. A incongruência de gênero, por sua vez, se trata da discrepância entre a identidade de gênero e indicadores biológicos sexuais masculinos e femininos (5). A incongruência de gênero não é considerada uma condição patológica, porém a disforia de gênero é abordada visando mitigar seus sintomas. Aqueles indivíduos com incongruência de gênero que procuram ou realizam uma transição social, acompanhada ou não por intervenções medicamentosas ou cirúrgicas, são denominados transexuais. Nesse contexto é importante ressaltar que é considerado mulher transexual, o homem biológico que realiza a transição para o feminino, e homem transexual, a mulher biológica que faz a transição para o masculino. (5)

A padronização de terminologias está relacionada ao uso de critérios diagnósticos mais claros e homogêneos. Tal padronização auxilia na mensuração da prevalência da incongruência gênero e na efetividade da terapia utilizada. (6)

Os dados epidemiológicos são poucos e dependentes das estatísticas obtidas somente daqueles usuários com disforia de gênero que buscam por atendimento médico. Apesar disso, estimativas do norte da Europa são de aproximadamente 1:12.000 casos em nascidos-homens e 1:30.000 casos em nascidos-mulheres (7,8,9,10). A manifestação clínica mais comum em nascidos-homens é o travestismo bivalente que, por não vir acompanhando de um desejo de uma transformação permanente, acaba não sendo levado aos profissionais de saúde. (11)

Estima-se que 0,3 a 0,6% da população adulta é transgênera (12,13). Uma das razões para a variação da prevalência de indivíduos transgêneros diz respeito à definição utilizada para classificar a pessoa como transgênero. Segundo a revisão sistemática realizada por Collin et al. (14), quando a definição de transgêneros compreende apenas indivíduos submetidos à terapia hormonal, ou à cirurgia de redesignação sexual, ou quando possuíam códigos diagnósticos documentando transgêneros, a prevalência relatada foi de 7 a 9 a cada 100.000 pessoas. No entanto, estudos que incluem a condição de transgênero com base no autorrelato, a prevalência vai para 871 a cada 100.000 pessoas. (14)

Os dados mais recentes estimam que no Brasil 2% da população adulta seja transexual ou não-binários, correspondendo a uma população estimada de quase 3 milhões de pessoas. (15)

A estimativa brasileira indica que uma parcela significativa dessa população pode apresentar disforia de gênero, sendo que 85% dos homens transexuais e 50% das mulheres transexuais encontradas pelo estudo relataram sofrimento relacionado a características corporais relacionadas ao sexo. (15)

Os avanços no entendimento científico da transexualidade não se refletem em uma mudança no entendimento social a respeito do quadro. O preconceito oferece uma dimensão adicional aos problemas enfrentados pela pessoa transexual. É possível considerar a população transexual como vulnerável em dois aspectos. O primeiro seria uma vulnerabilidade à disforia de gênero e o segundo a vulnerabilidade ao preconceito e suas consequências como o desemprego e a desassistência do poder público. (16)

A vulnerabilidade da desassistência pode ser reduzida e uma ferramenta é o aprimoramento do conhecimento científico a respeito da terapêutica utilizada no tratamento da disforia de gênero. (16)

A terapia empregada para o tratamento da disforia de gênero consiste em auxiliar o indivíduo a realizar um processo de transição, social e físico, para aquela expressão de gênero em que mais se assemelhe a sua identidade de gênero. A transição social, onde o indivíduo passa a apresentar-se socialmente com o papel do gênero com o qual se identifica, é o primeiro passo. Em um segundo momento pode ser realizada a transição física que consiste no emprego de terapia hormonal transexualizadora, para dotar o corpo das características sexuais secundárias do

gênero com o qual existe identificação, e de intervenção cirúrgica, como a mastectomia ou a reconstrução dos genitais. (6)

Especificamente a respeito do emprego de medicamentos hormonais, em especial do estrógeno e da testosterona, o conhecimento disponível consiste em evidência de baixa qualidade oriunda de estudos de curta duração com populações pequenas ou informação indireta vinda de estudos sobre o tratamento de hipogonadismo. (11,17)

Atualmente existem pontos importantes a respeito da terapia hormonal transexualizadora (THT) que são pouco esclarecidos. Existe a necessidade de estabelecer critérios para selecionar os usuários que irão se beneficiar do emprego de hormônios e quais são os exames clínicos, laboratoriais e de imagem que devem ser empregados antes do início da terapia e em seu acompanhamento. Falta ainda o conhecimento sobre o perfil de efeitos adversos na população transexual dos medicamentos empregados na THT. (6,11,17)

Dentre as ferramentas disponíveis para remediar o estado fragmentado do conhecimento a respeito da THT, e colaborar para a melhora da assistência ao usuário transexual, está a revisão sistemática da literatura.

A fragmentação do conhecimento a respeito da THT se deve em grande parte a existência de diversos estudos com populações pequenas e heterogêneas em suas metodologias. O emprego da revisão sistemática pode auxiliar a encontrar respostas para as questões a respeito da THT como critérios para início da terapia, exames necessários para o início e acompanhamento do usuário, e perfil de efeitos adversos esperados com o emprego destes medicamentos. (18)

## 2.1 DIAGNÓSTICO DA DISFORIA DE GÊNERO

O correto diagnóstico da disforia de gênero é vital para se garantir uma terapia efetiva. Uma diversidade de condições psiquiátricas pode causar sintomas similares, como quadros de psicose ou transtorno transvestício, porém estes casos exigem abordagens terapêuticas distintas. Os critérios diagnósticos utilizados, apresentados pelo DSM-5 e a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) são os mais difundidos. (5)

### 2.1.1 Critérios Diagnósticos Conforme DSM-5

Dentre os critérios diagnósticos utilizados para a disforia de gênero, destaca-se aqueles apresentados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). A atual versão do manual, ao adotar o termo “disforia de gênero” difere do anterior, o DSM-4, por dar maior foco no aspecto clínico e não na questão da identidade de gênero como era expresso pelo termo, agora em desuso, “transtorno de identidade de gênero”. (5)

No Quadro 1 encontra-se listados os critérios sugeridos pelo DSM-5 para o diagnóstico da disforia de gênero em adolescentes e adultos. O manual salienta ainda que a disforia de gênero pode ter apresentações diferentes em faixas etárias distintas e, uma vez que atinge a puberdade, parcela significativa dos diagnósticos não persistem, e muitas das crianças passam a se identificar como homossexuais. (5)

**Quadro 1 - Disforia de Gênero em Adultos (5).**

| <b>Disforia de Gênero em Adolescentes e Adultos 302.85 (F64.1) segundo o DSM-5</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A. Incongruência acentuada entre o gênero experimentado/expresso e o gênero designado de uma pessoa, com duração de pelo menos seis meses, manifestada por no mínimo dois dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. incongruência acentuada entre o gênero experimentado/expresso e as características sexuais primárias e/ou secundárias (ou, em adolescentes jovens, as características sexuais secundárias previstas);</li> <li>2. forte desejo de livrar-se das próprias características sexuais primárias e/ou secundárias em razão de incongruência acentuada com o gênero experimentado/expresso (ou, em adolescentes jovens, desejo de impedir o desenvolvimento das características sexuais secundárias previstas);</li> <li>3. forte desejo pelas características sexuais primárias e/ou secundárias do outro gênero;</li> <li>4. forte desejo de pertencer ao outro gênero (ou a algum gênero alternativo diferente do designado);</li> <li>5. forte desejo de ser tratado como o outro gênero (ou como algum gênero alternativo diferente do designado);</li> <li>6. forte convicção de ter os sentimentos e reações típicos do outro gênero (ou de algum gênero alternativo diferente do designado).</li> </ol> |

Continua



**Disforia de Gênero em Adolescentes e Adultos 302.85 (F64.1) segundo o DSM-5**

B. A condição está associada a sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Especificar se:

**Com um transtorno do desenvolvimento sexual** (p. ex., distúrbio adrenogenital congênito, como 255.2 [E25.0] hiperplasia adrenal congênita ou 259.50 [E34.50] síndrome de insensibilidade androgênica).

**Nota para codificação:** Codificar tanto o transtorno do desenvolvimento sexual como a disforia de gênero.

Especificar se:

**Pós-transição:** O indivíduo fez uma transição para uma vida em tempo integral no gênero desejado (com ou sem legalização da mudança de gênero) e fez (ou está se preparando para fazer) pelo menos um procedimento médico ou um regime de tratamento transexual – a saber, tratamento hormonal transexual regular ou cirurgia de redesignação de gênero confirmando o gênero desejado (p. ex., penectomia, vaginoplastia em um gênero masculino ao nascimento; mastectomia ou faloplastia em um gênero feminino ao nascimento).

### 2.1.2 Critérios Diagnósticos Conforme Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

O critério atualmente adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a pessoa transgênero, refere-se à condição na qual o indivíduo apresenta "incongruência marcada e persistente entre o gênero que experimenta e o sexo ao qual foi designado" (19). A CID-10, classificação atualmente vigente, lista os seguintes diagnósticos relacionados à transexualidade:

- F64 Transtornos da identidade sexual;
- F64.0 Transexualismo;
- F64.1 Travestismo bivalente;
- F64.8 Outros transtornos da identidade sexual;
- F64.9 Transtorno não especificado da identidade sexual.

Recentemente, a OMS publicou a CID-11, prevista para ser oficialmente adotada ao longo dos próximos anos, fruto de mais de 10 anos de revisão da CID-10. Nesse documento, a condição de transexualidade deixou de ser classificada como transtorno mental e passou a ser incluída no capítulo sobre "Saúde Sexual" sob o termo "incongruência de gênero". (19)

## 2.2 TRATAMENTO DA DISFORIA DE GÊNERO

Primariamente o tratamento da disforia de gênero deve ser não medicamentoso. As intervenções devem seguir uma progressão das transitórias para aquelas irreversíveis. São consideradas como transitórias medidas como a experiência social da identidade de gênero e as irreversíveis intervenções como a terapia medicamentosa e a cirurgia de redesignação sexual. Por isso, quando se fala de processo transexualizador e a utilização de medicamentos hormonais e não hormonais, é imprescindível a abordagem não só medicamentosa, mas também social e psicológica. O processo transexualizador deve ser visto como um processo em que o indivíduo é visto como um ser integral, que demanda cuidados em âmbito social, psicológico, físico e educacional, e suas expectativas em relação à aparência física e ao tratamento devem ser cuidadosamente discutidas e revistas ao longo de todo o tratamento. (11)

Quando é tomada a decisão de se iniciar a THT, esta deve ser precedida e acompanhada por uma série de exames clínicos, laboratoriais e de imagem com o objetivo de excluir patologias que possam ser agravadas pela administração de hormônios e supressores, assim como garantir que o alvo terapêutico seja atingindo com um mínimo de riscos à saúde e de efeitos adversos (6,11). Até o presente momento a conduta profissional vem sendo ditadas com base em evidência de baixa qualidade e muita das informações a respeito da administração exógena de hormônios é indireta, originada do tratamento de indivíduos com hipogonadismo. (11,17)

### 2.2.1 Fisiologia e Farmacologia dos Hormônios Usados na Terapia Transexualizadora

O objetivo da THT é a aquisição de características sexuais secundárias próprias do sexo com o qual o usuário se identifica. Para isso é necessário: 1) suprimir o eixo que secreta hormônios sexuais, e; 2) suplementar por via exógena o hormônio compatível com o gênero. (20,21,22,23)

Para isso é necessário considerar a fisiologia e a farmacologia dos principais hormônios sexuais empregados na THT.

#### 2.2.1.1 Fisiologia da Testosterona

O principal androgênio secretado no corpo humano é a testosterona. No homem cis, a testosterona é produzida nos testículos e na mulher cis no corpo lúteo. A secreção da testosterona no homem cis é significativamente maior em todos os estágios de vida, sendo responsável pela diferenciação sexual do feto. (20,21,23)

A concentração plasmática da testosterona durante a infância do homem cis permanece baixa. Porém, na puberdade, os níveis do hormônio se elevam de modo que no início da vida adulta, a concentração sérica de testosterona alcança 300 a 800 ng/dL nos homens, em comparação com 30 a 50 ng/dL nas mulheres cis. Esses níveis tornam ainda mais evidentes a diferenciação física entre homens e mulheres cis. (20,21,23)

O principal estímulo para a secreção da testosterona é a secreção de hormônio luteinizante (LH) que por sua vez é regulado pelo Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) hipotalâmico. O hormônio folículo-estimulante (FSH) parece ter atividade potencializadora da ação do LH sobre a produção de testosterona. Na mulher cis a baixa concentração da testosterona não é capaz de inibir a liberação do LH. (20,21,23)

A secreção da testosterona no homem cis se dá na forma de pulsos diurnos, com um pico aproximadamente as oito horas da manhã e um pico menor as 20 horas. (23)

Quanto a ligação à proteína plasmática, sabe-se que a testosterona não se encontra livre na corrente sanguínea. A ligação à globulina é de 40% havendo uma ligação de alta afinidade. Já a ligação à albumina, apesar de corresponder a 60% é considerada como de baixa afinidade a testosterona. (20,21,23)

A testosterona é ativa e o seu metabólito a di-hidrotestosterona possui maior afinidade ainda pelo receptor. Outro metabólito ativo da testosterona é o estradiol decorrente do metabolismo da testosterona pela aromatase (Figura 1). (20,21,23)

O desenvolvimento da massa magra e a força muscular decorre da ligação da testosterona e da di-hidrotestosterona ao receptor nuclear de androgênio. O *complexo* ligante-receptor recruta coativadores e atua como um complexo de fatores de transcrição, estimulando ou reprimindo a expressão de uma grande variedade de genes. (21,23)

Os efeitos da testosterona ligados à sua conversão em estradiol são principalmente desencadeamento a fusão das epífises e a interrupção do crescimento dos ossos longos, além de evitar a perda óssea. Outra atividade que parece estar ligada ao estradiol é o aumento na libido, na função erétil, e o a diminuição da gordura subcutânea e abdominal. (23)



**Figura 1** - Efeitos diretos da testosterona e efeitos mediados indiretamente por meio da di-hidrotestosterona ou do estradiol.

Fonte: Adaptada de Goodman & Gilman 13ª Edição.

Aos 12 anos de idade costuma se iniciar a puberdade masculina. Neste estágio da vida a testosterona é responsável por diversas alterações como aumento do pênis, início da atividade da secreção de componentes do sêmen pela próstata, aumento da grossura e oleosidade da pele e o crescimento de pelos corporais. (20,21,23)

A puberdade masculina é acompanhada de aumento da força muscular, em especial dos membros superiores, e redução da gordura subcutânea. Ocorre o chamado estirão da puberdade, no qual o crescimento ósseo é acelerado, e em seguida ocorre a maturação das epífises que leva a interrupção desse crescimento. A espessura dos ossos aumenta, assim como a espessura da laringe. A nível sanguíneo ocorre uma maior eritropoiese, o que causa a diferenciação de hematócrito entre homens e mulheres cis. Outras alterações incluem o desenvolvimento da libido, melhor senso das relações espaciais e maior agressividade que as mulheres cis. (20,23)

As alterações da puberdade se sustentam pela vida adulta e tendem a decair com a idade devido à redução tanto na secreção de testosterona quanto no aumento na globulina ligadora de hormônio sexual, que reduz a fração biodisponível do hormônio. (20,21,23)

#### 2.2.1.2 Farmacologia da Testosterona

A administração oral da testosterona é inviável devido ao elevado metabolismo de primeira passagem. Por este motivo administra-se preferencialmente por via parenteral e via tópica. Já os ésteres e os andrógenos alquilados podem ser administrados por via oral. (23)

Os ésteres são compostos mais lipofílicos que a testosterona e são administrados dissolvidos em óleo por via intramuscular. Dentro do organismo estes compostos sofrem hidrólise e são convertidos em testosterona. Os fármacos undecanoato, enantato e o cipionato de testosterona são exemplos de ésteres de testosterona formados pela esterificação de um ácido graxo da testosterona. (20,21)

O enantato e o cipionato são administrados a cada uma a duas semanas, atingindo altas concentrações logo após a administração e mantém dentro da faixa terapêutica até a próxima dose. Esquemas posológicos com administrações menos frequentes e com maiores quantidades de medicamento resultam em oscilações maiores e piores resultados terapêuticos. (20,21,23)

O undecanoato pode ser administrado tanto por via oral como pela via parenteral. Quando a administração é feita por via oral, não ocorre o metabolismo de

primeira passagem porque é absorvido na circulação linfática. O undecanoato de testosterona em óleo também pode ser injetado, atingindo a concentração sérica ideal por dois meses. (21,23)

Andrógenos alquilados são pouco utilizados pois, apesar de poderem ser administrados por via oral, possuem menor atividade androgênica que a testosterona e maior toxicidade hepática. Seu uso ocorre, em geral, por sua maior atividade anabólica. (20,21,23)

A administração transdérmica de testosterona é uma das vias empregadas com sucesso para evitar o metabolismo de primeira passagem. Géis de uso tópico e intranasal, adesivos transdérmicos e comprimidos bucais já são utilizados e oferecem concentrações plasmáticas mais estáveis do hormônio que os ésteres parenterais. (23)

No homem cis o principal efeito adverso da administração de androgênios é a supressão da secreção das gonadotropinas. A supressão do eixo de gonadotropinas suprime a função testicular, reduz a produção de espermatozoides e a fertilidade. A redução no tamanho dos testículos é efeito adverso da administração prolongada dos androgênicos bem como a eritrocitose está relacionada com a administração de doses elevadas. (20,21,23)

### 2.2.1.3 Fisiologia do Estrógeno

A atividade estrogênica, presente em muitos compostos, é resultado da ativação de dois receptores nucleares ER $\alpha$  e ER $\beta$ . Ambos os receptores são igualmente afetados pelo 17-estradiol, o estrógeno natural mais potente do organismo humano. (20,21,23)

Produzidos por meio da ação da aromatase sobre androstenediona ou da testosterona, os estrogênios são em maior parte produzidos nas células da teca e da granulosa presente nos ovários. Essa produção é dependente da atividade do hormônio luteinizante (LH), que estimula a produção dos precursores de síntese, e do hormônio folículo-estimulante (FSH), que age estimulando a síntese e atividade da aromatase que realiza a conversão dos androgênicos em estrogênios. (20,21,23)

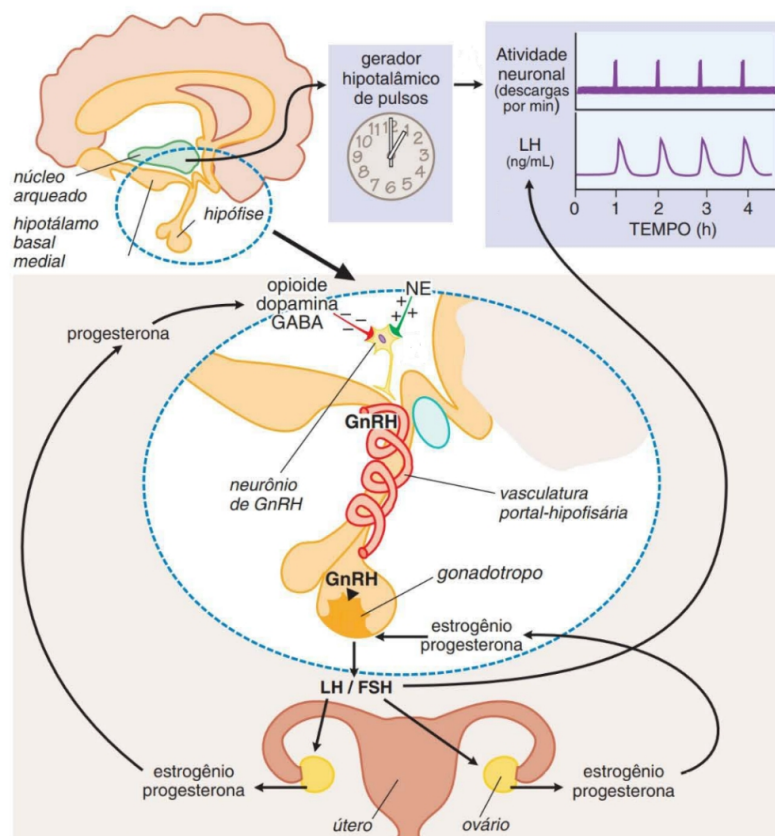
Nas mulheres cis os estrogênios são responsáveis por grande parte das características sexuais secundárias que surgem na puberdade como o crescimento e o desenvolvimento da vagina, do útero e das tubas uterinas, aumento das mamas além de modelar os contornos do corpo. Em adolescentes, homens e mulheres cis, estimula o crescimento puberal dos ossos longos e o fechamento das epífises. (20,21,23)

Na mulher cis que iniciou seu ciclo menstrual os estrógenos participam de um complexo mecanismo de controle neuroendócrino da ovulação que envolve o hipotálamo, a hipófise e os ovários. (23)

O ritmo de todo o ciclo menstrual é estabelecido pela secreção intermitente de Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo. O GnRH atinge a hipófise por meio do sistema vascular portal-hipotalâmico-hipofisário onde desencadeia a liberação pulsátil de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo-estimulante FSH na corrente sanguínea sistêmica. (20,21,23)

O LH e FSH (gonadotropinas) agem sobre uma diversidade de sistemas, levando a produção de estrógeno e da progesterona nos ovários e pela maturação do folículo de Graaf. O estrógeno e a progesterona por sua vez regulam a produção de GnRH no hipotálamo e de gonadotropinas da hipófise. (20,21,23)

A frequência dos pulsos de gonadotropinas é determinada pela liberação de GnRH porém a quantidade de gonadotropina liberada em cada pulso é regulada em sua maior parte pela retroalimentação da progesterona e do estrógeno. O aspecto pulsátil destes hormônios é importante para o estabelecimento do ciclo menstrual, sendo que uma infusão constante de GnRH é capaz de suprimir a liberação de gonadotropinas. Os esteroides ovarianos, em especial a progesterona, regulam a frequência de secreção de GnRH, mas os mecanismos celulares e moleculares dessa regulação não estão totalmente elucidados (Figura 2). (20,21,23)



**Figura 2** - Controle neuroendócrino de secreção de gonadotropinas no sexo feminino.

Fonte: Adaptada de Goodman & Gilman 13ª Edição.

Na fase folicular ocorrem pulsos de GnRH que por sua vez desencadeia pulsos de gonadotropinas. Esses pulsos têm o duplo efeito de amadurecer o folículo de Graaf e secretar estrogênio. Neste estágio o estrogênio tem efeito inibitório sobre a secreção de gonadotropinas. (20,21,23)

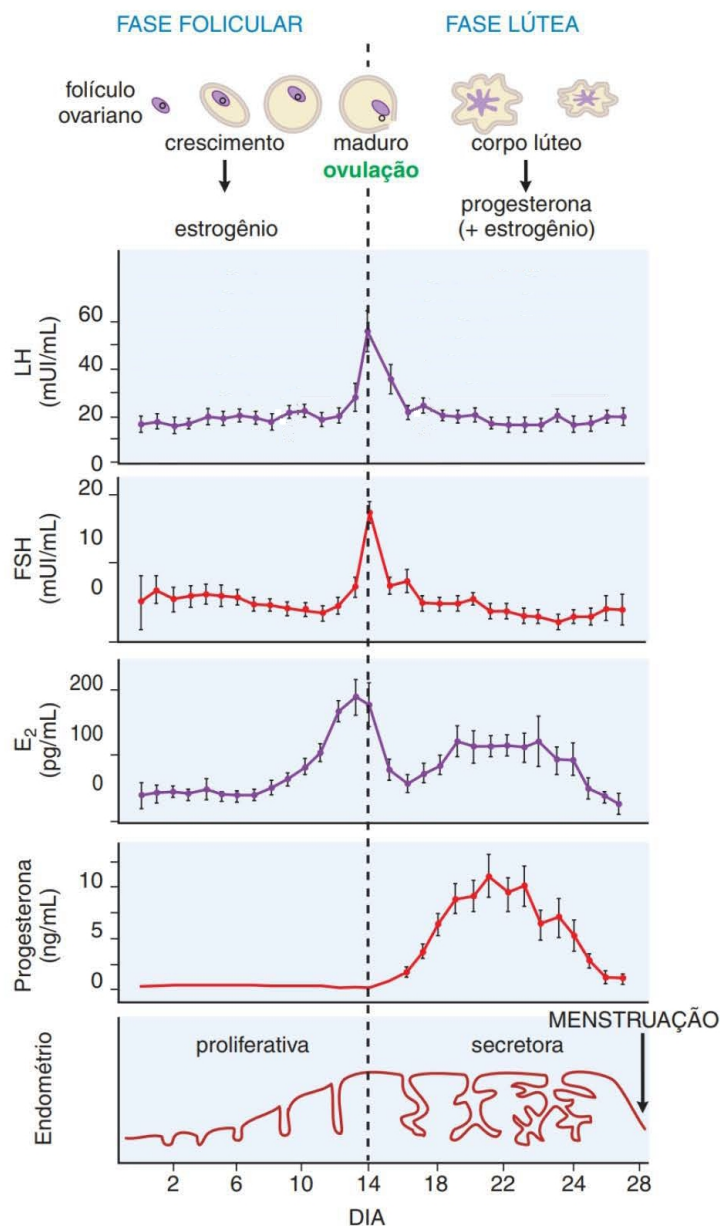
Na metade do ciclo, o nível sérico de estradiol atinge, durante cerca de 36 horas, o limiar de 150 a 200 pg/mL, deixando de inibir a secreção de gonadotropinas e passando a exercer um efeito estimulante. Esse estímulo causa uma descarga de gonadotropinas que leva a ruptura do folículo e a ovulação em 1 a 2 dias. (23)

Uma vez rompido, o folículo se transforma em corpo lúteo que produz grandes quantidades de progesterona e quantidades menores de estrogênio, por influência do LH. (20,21,23)

Na ausência de gestação, o corpo lúteo para de funcionar, o nível de esteroide cai e a menstruação ocorre. Quando o nível de esteroides cai, o gerador de pulsos retorna ao padrão de disparos característico da fase folicular, todo o sistema se reinicia, e um novo ciclo ovariano ocorre. (20)

A progesterona, que atua sobre o hipotálamo, exerce o controle predominante sobre a frequência de liberação do LH e exerce um efeito direto sobre a hipófise para impedir as ações inibitórias dos estrogênios e intensificar, desse modo, a quantidade de LH liberado. (20,21,23)

A retroalimentação dos esteroides combinada à atividade intrínseca do gerador hipotalâmico de pulsos de GnRH, produzem: 1) na fase folicular pulsos frequentes e de pequena amplitude de LH e 2) na fase lútea, pulsos menos frequentes e de maior amplitude (Figura 3). (20,21,23)



**Figura 3 -** Relações hormonais no ciclo menstrual humano.

Fonte: Adaptada de Goodman & Gilman 13ª Edição.

Representação esquemática, de cima para baixo, dos estágios de maturação do folículo ovariano, valores médios diários de LH, FSH, estradiol (E2), progesterona em amostras plasmáticas de mulheres cis com ciclos menstruais normais de 28 dias e a alterações no endométrio.

#### 2.2.1.4 Farmacologia do Estrógeno

A expressão de ER $\alpha$  e ER $\beta$  está presente em uma diversidade de tecidos, muitos deles não sexuais como ossos, sistema nervoso central, trato gastrointestinal e coração. Estrógenos tem efeito sobre metabolismo mineral, dos lipídeos, carboidratos e proteínas. (20,21,23)

Os efeitos dos estrogênios sobre a massa óssea são preponderantes por regular diretamente osteoblastos, inibir a apoptose dos osteócitos e desencadear a apoptose de osteoclastos. Sua falta tanto em homens quanto em mulheres cis está relacionada a osteoporose. (20,21,23)

A atividade sobre o metabolismo de lipídios ocorre elevando os triglicerídeos séricos e reduzindo o colesterol total, além de aumentar níveis de HDL e reduzir os níveis de LDL. Os estrógenos contribuem para a diminuição da aterogênese não apenas por seu efeito no metabolismo lipídico, mas também por aumento da produção do óxido nítrico e promover o crescimento das células endoteliais, ao mesmo tempo que inibem a proliferação das células do músculo liso vascular. A composição da bile na presença de estrógenos se altera, sendo que existe maior estímulo para secreção de colesterol em detrimento da secreção de ácido biliar. A causa do aumento na formação de cálculos biliares em estar relacionada a administração exógena de estrogênio. (20,21,23)

O estrogênio exógeno está disponível em preparações farmacêuticas orais, parenterais e tópicas. (20,21,23)

As formulações parenterais de estrogênio podem ser de estrógenos conjugados ou ésteres de estradiol. Ambos os tipos de estrógenos parenterais podem ser administrados por via intramuscular com intervalo de administração semanal ou mensal (20,21,23). Quando dissolvidos em óleo e injetados, os ésteres

de estradiol, como o valerato de estradiol ou o cipionato de estradiol, são bem absorvidos e mantêm a biodisponibilidade por várias semanas. (20,21,23)

A via de administração oral pode ser empregada para o etinilestradiol, estradiol, estrogênios conjugados, ésteres de estrógenos. A absorção e metabolismo diferem significativamente entre esses compostos. O etinilestradiol, diferente do estradiol que é extensamente metabolizado, não sofre metabolismo de primeira passagem. Os ésteres, por sua vez, dependem da hidrólise no intestino para sua absorção, evitando parcialmente o metabolismo hepático antes de atingir a circulação sistêmica. (20,21,23)

As formulações transdérmicas de estradiol estão disponíveis para administração na forma de adesivos transdérmicos, géis e emulsões, oferecendo uma absorção regular e níveis sanguíneos mais constantes do que a administração oral. (24). Outra vantagem esperada das formulações transdérmicas é o menor impacto sobre a síntese de lipoproteínas, proteínas hepáticas e, triglicerídeos. Esse menor efeito seria resultado de sua menor concentração na circulação portal. (20,21,23)

A administração vaginal do estradiol e estrogênio conjugado é uma alternativa que pode reduzir os efeitos sistêmicos. A administração tópica dos estrógenos na vagina evita o efeito de primeira passagem e exerce ação local. (20,21,23)

Os estrógenos em geral se ligam de forma extensa às proteínas plasmáticas. O etinilestradiol difere dos demais estrógenos por se ligar extensamente a albumina, porém não a globulina ligadora de hormônios sexuais. Estradiol e outros estrogênios ligam-se pouco a albumina, mas extensamente à globulina ligadora de hormônios sexuais. (20,21,23)

A biotransformação hepática dos estrógenos é rápida e, no caso do estradiol, mediada pela 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-desidrogenase. Dentre os principais produtos do metabolismo está a estrona que pode ser novamente metabolizada em 2 e 4-hidroxicatecóis. Uma parcela dos estrogênios, conjugados a sulfato e gliconato, são secretados junto da secreção biliar. Estes estrogênios conjugados podem sofrer hidrólise por enzimas bacterianas no intestino serem reabsorvidos. (20,21,23)

### 2.2.2 Terapia Hormonal Usada na Terapia Transexualizadora

A aplicação de esteroides sexuais como parte da terapia de usuários com disforia de gênero tem se tornado, nas últimas duas décadas, uma abordagem frequente. No homem transexual a supressão da produção endógena de esteroides sexuais e o desenvolvimento das características sexuais secundárias costuma ser atingida com administração isolada de androgênio, sendo pouco frequente a necessidade de um progestágeno para supressão da menstruação. Na mulher transexual a administração de um estrógeno pode não ser suficiente para levar a completa supressão da testosterona, sendo por isso associado um antiandrogênico. (22,23)

A seguir serão abordados os pormenores da terapia do homem transexual e da mulher transexual.

#### 2.2.2.1 Abordagem Terapêutica do Homem Transexual

O regime terapêutico a ser adotado no processo transexualizador de homens trans visa a manutenção de níveis de testosterona na faixa fisiológica normal e evitar eventos adversos resultantes do excesso de testosterona. Semelhante à terapia androgênica em homens hipogonádicos, o tratamento com testosterona em homens trans resulta em aumento de massa muscular, diminuição de massa gorda, aumento de pelos faciais e acne, calvície naqueles geneticamente predispostos e aumento do desejo sexual. Geralmente se inicia com 50 a 100 mg de cipionato de testosterona semanalmente (6) ou 200 mg a cada duas semanas por via intramuscular ou subcutânea, ambos com efeitos semelhantes apesar de a administração subcutânea ser *off-label*. A alternativa parenteral é o undecanoato de testosterona, na dose de 1.000 mg, a cada 12 semanas. No que diz respeito à administração tópica de testosterona, o gel de testosterona também pode ser utilizado, mas a virilização pode ser mais lenta (6,24,25). A testosterona gel seria indicada para quando houver necessidade de evitar concentrações suprafisiológicas de testosterona, ou em contraindicações à administração parenteral de testosterona.

O uso do gel de testosterona é constituído por um veículo evaporável que contém testosterona bioidêntica. A recomendação de aplicação é que seja sempre no mesmo horário, preferencialmente pela manhã. Após a aplicação, a testosterona se move para a derme, onde se libera lentamente ao longo do dia. O gel deve ser aplicado sob a pele seca, limpa e saudável, na parte superior dos braços ou ombros, ou no abdômen. (22)

#### 2.2.2.2 Abordagem Terapêutica da Mulher Transexual

O regime terapêutico a ser adotado no processo transexualizador de mulheres trans visa manter os níveis de estrogênio na faixa fisiológica normal e evitar eventos adversos resultantes do seu excesso bem como em decorrência do uso de outros medicamentos que podem estar associados à terapêutica.

As opções terapêuticas da mulher trans são divididas em dois grupos, os estrógenos e os adjuvantes, uma vez que o tratamento com doses fisiológicas de estrógeno sozinho é insuficiente para suprimir os níveis de testosterona a uma faixa normal para mulheres cis (6). A estrogenoterapia representa a base para o processo de feminização de indivíduos transexuais masculinos, sendo responsável pelo desenvolvimento de características sexuais secundárias femininas, como crescimento dos seios e redistribuição da gordura corporal de modo caracteristicamente feminino. Quanto aos adjuvantes, indica-se o uso de espironolactona (6,24,25,26,27), acetato de ciproterona (6,24,28,29) ou de um dos análogos de GnRH (6,24,27,30) Leuporrelina, Goserrelina ou Triptorelina.

A terapêutica com a estrogenoterapia pode ser feita com estrógenos conjugados, 17 $\beta$ -estradiol (oral ou transdérmico) ou etinilestradiol. Este último, assim como os estrógenos conjugados, são alternativas sintéticas e não conseguem ser acompanhados laboratorialmente. Vale ressaltar que o monitoramento dos níveis séricos de esteroides é fundamental para o acompanhamento do indivíduo em processo transexualizador, uma vez que visa faixas normais fisiológicas. Além disso, o etinilestradiol também está mais associado ao aumento do risco de eventos tromboembólicos (6). Portanto, frente a esses contrapontos, dá-se preferência pelo

uso de 17 $\beta$ -estradiol, via oral (2 a 6 mg por dia) ou via transd $\acute{e}$ rmica (25 a 200 mcg/dia). (6,25,31)

Estima-se que, devido ao efeito de primeira passagem no f $\acute{i}$ gado, o 17 $\beta$ -estradiol por via est $\acute{a}$  dispon $\acute{i}$ vel na via oral ou transd $\acute{e}$ rmica. Acredito que seja via oral porque menciona o efeito trombotico teria maior efeito trombog $\acute{e}$ nico (6). Com isso, tendo ci $\acute{e}$ ncia de que o custo associado  $\grave{a}$  terapia com 17 $\beta$ -estradiol por via transd $\acute{e}$ rmica  $\acute{e}$  superior  $\grave{a}$  terapia oral, o uso da apresenta $\acute{c}$ o transd $\acute{e}$ rmica poderia conferir uma vantagem em usu $\acute{a}$ rios maiores de 40 anos ou com risco elevado para o desenvolvimento de doen $\c{c}$ as cardiovasculares. (24,25,31)

Conforme j $\acute{a}$  mencionado anteriormente,  $\acute{e}$  bastante comum a associa $\c{c}$ o de antiandrog $\acute{e}$ nico  $\grave{a}$  terapia transexualizadora, uma vez que eles completam e aumentam os efeitos dos estrog $\acute{e}$ nios na feminiza $\c{c}$ o. Os antiandrog $\acute{e}$ nico est $\acute{a}$ o associados  $\grave{a}$  redu $\c{c}$ o do crescimento de pelos, atuam bloqueando o receptor androg $\acute{e}$ nico ou reduzindo a produ $\c{c}$ o de testosterona. (20,24,25)

O principal medicamento utilizado como antiandrog $\acute{e}$ nico  $\acute{e}$  o acetato de ciproterona, o qual atua inibindo a secre $\c{c}$ o de gonadotrofinas e bloqueando a liga $\c{c}$ o da testosterona ao seu receptor (20,24,25).  $\acute{E}$  um progest $\acute{a}$ geno com potente efeito antiandrog $\acute{e}$ nico e desprovida de atividade progest $\acute{a}$ gena significativa (23).  $\acute{E}$  tamb $\acute{e}$ m usado no tratamento de c $\acute{a}$ ncer de pr $\acute{o}$ stata sens $\acute{i}$ vel a andr $\acute{o}$ genos e nas manifesta $\c{c}$ oes graves de androgeniza $\c{c}$ o em mulheres cis, mas seu uso como adjuvante na terapia de transexualiza $\c{c}$ o  $\acute{e}$  bastante empregado especialmente na Europa. (6)

A espironolactona  $\acute{e}$  um antagonista do mineralocorticoide aldosterona. Frequentemente usada na terapia da insufici $\acute{e}$ ncia card $\acute{i}$ aca congestiva devido ao seu efeito no remodelamento card $\acute{i}$ aco, ela possui leve atividade diur $\acute{e}$ tica e, ao inibir a aldosterona, age reduzindo a excre $\c{c}$ o de pot $\acute{a}$ ssio (32). Seu uso como adjuvante na terapia de transexualiza $\c{c}$ o se deve ao seu efeito antiandrog $\acute{e}$ nico, reduzindo a secre $\c{c}$ o de andr $\acute{o}$ geno, impedindo a liga $\c{c}$ o do androg $\acute{e}$ nio ao seu receptor e inibindo a atividade da 5  $\alpha$ -redutase. (23,32)

O acetato de ciproterona usado na dose de 25-50 mg por dia (6), possui atividade progestacional; e geralmente tem uma supress $\acute{a}$ o mais r $\acute{a}$ pida da testosterona do que a espironolactona. Atua principalmente no bloqueio dos receptores androg $\acute{e}$ nico, mas tamb $\acute{e}$ m inibe a produ $\c{c}$ o do horm $\acute{o}$ nio luteinizante (LH) por meio da inibi $\c{c}$ o negativa do eixo hipotal $\acute{a}$ mico da hip $\acute{o}$ fise. Foi observado

que pode causar disfunção hepática grave (com uso prolongado de altas doses). Logo, sugere-se que não seja considerada a primeira escolha em pessoas com histórico de doença hepática (6,24,25). Ademais, apesar de nos estudos em que tiveram acompanhamento de marcadores laboratoriais hepáticos não ter havido alterações significativas (30,33,34), sugere-se que esses mesmos marcadores de função hepática (como transaminases, gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina) sejam acompanhados ao longo do uso de ciproterona. Já a espironolactona, na dose de 100 a 300 mg/dia (6), também um antiandrógeno muito eficaz, tem efeitos diretos na redução do padrão de crescimento dos pelos masculinos e pode induzir ginecomastia irreversível devido ao seu efeito antiandrogênico, progestágeno e estrogênio. A hipercalcemia é o risco mais sério, mas é muito incomum quando são tomadas precauções. Com isso, faz-se necessário o monitoramento periódico dos níveis de sódio e potássio na rotina de acompanhamento da mulher trans. (6,24,25,31)

Os análogos de GnRH, leuprorrelina, triptorrelina e gosserrelina possuem atividade antiandrogênica devido ao seu efeito antigonadotrófico. Utilizados no tratamento de tumores dependentes de hormônios sexuais assim como na supressão da puberdade precoce, sua atividade se deve ao efeito inibitório do GnRH sobre a hipófise anterior quando administrada de forma contínua, consequentemente reduzindo a secreção de LH e FSH. (23)

Os hormônios liberadores de gonadotropina (GnRH), usados por via parenteral, inibem a secreção de gonadotropina e, como resultado, suprimem a produção de testosterona testicular com poucos relatos de eventos adversos. No entanto, o custo de agonistas de GnRH, juntamente com a administração mais difícil, os tornam uma terapia de segunda linha. Um estudo retrospectivo, comparando os esquemas terapêuticos estrogênio associado a antiandrogênico (acetato de ciproterona) ou associado ao análogo de GnRH (leuprolida) avaliou a segurança e a eficácia desses esquemas. A administração dos dois regimes foi igualmente efetiva na supressão das gonadotropinas e testosterona, e levou ao bem-estar psicológico e satisfação equivalentes. Entretanto, a prolactina aumentou significativamente, após 12 meses, no grupo em uso de ciproterona ( $11,1548 \pm 7,3743$  ng/mL aumentando para  $27,0015 \pm 13,3527$  ng/mL), aumento que não ocorreu significativamente no grupo em uso de leuprorrelina (35). Pode-se especular, portanto, que o uso de análogos de GnRH tende a ter menores taxas de hiperprolactinemia em mulheres

trans. Nesse perfil de usuários, ou seja, com hiperprolactinemia, especialmente os refratários à diminuição da dose de ciproterona, pode ser a escolha adequada.

### **2.2.3 Exames Clínicos, Laboratoriais e de Imagem na Terapia Hormonal Transexualizadora**

O emprego de terapia hormonal no processo transexualizador acarreta a necessidade de exames clínicos, laboratoriais e de imagem, tanto para determinar a segurança para o início da terapia quanto para o acompanhamento. A triagem inicial tem como objetivo excluir aqueles usuários que possuam condições patológicas prévias que contraindiquem a THT ou que exijam cautela adicional por parte da equipe assistencial. A realização de acompanhamento, por sua vez, tem o objetivo de mensurar o grau de sucesso da terapia em desenvolver as características sexuais secundárias, minimizar eventos adversos aos medicamentos e a observar fatores de risco epidemiológico. (6,24)

Os exames de acompanhamento devem também ser realizados com certa periodicidade pois impactam no ajuste da posologia dos hormônios e na prevenção de eventos adversos a medicamentos. Assim como grande parte da informação a respeito da THT, essa periodicidade é estabelecida com base nos estudos realizados com a população cis. (6,24)

A informação atualmente disponível, que é em grande parte derivada da experiência do emprego de esteroides sexuais no tratamento do hipogonadismo, contraindica o início do tratamento ou que torna necessário sua interrupção em certas condições clínicas. Doenças endócrino-metabólicas, oncológicas, meningiomas tratados e condições graves como insuficiência cardíaca são consideradas excludentes (6,24). Condições como a dislipidemia, *diabetes melitus*, trombofilia e hepatopatia exigem cautela, porém não são contraindicações absolutas. (6,24)

Os exames clínicos da população trans envolve mensurar as alterações esperadas pela administração da THT além de acompanhar fatores de risco como obesidade e hipertensão. Em usuários não submetidos a gonadectomia a anamnese

inclui os órgãos sexuais a fim de observar alterações que possam se tornar patológicas. (6,24)

Exames laboratoriais são empregados para acompanhar a concentração plasmática do hormônio administrado de forma exógena e, no caso da mulher trans, a supressão da secreção endógena de testosterona. (6,24)

O acompanhamento de outros marcadores plasmáticos é recomendado como o hematócrito, cuja elevação patológica é um dos eventos adversos da administração da testosterona, e a prolactina, relacionada a surgimento de prolactinomas em mulheres transexuais. (6,24)

Exames de imagem são indicados especialmente devido à preocupação com os efeitos ósseos dos esteroides sexuais além do potencial carcinogênico. Densitometria óssea é indicada tanto para a mulher transexual e a mamografia para o homem trans. (6,24)

#### **2.2.4 Eventos Adversos da Terapia Transexualizadora**

Eventos adversos a medicamentos (EAM) são definidos como qualquer achado indesejado, sintoma ou doença temporalmente relacionados com o uso de um medicamento, quer se tenha ou não estabelecido uma relação causal. (36,37)

No contexto da THT, os EAM podem estar relacionados com a ação exacerbada da atividade do hormônio ou com as particularidades da formulação e via de administração empregada. (6,24)

Dentre os efeitos farmacológicos da THT, que por vezes podem se confundir com eventos adversos, tem-se a mudança do perfil de risco epidemiológico. Devido a THT o perfil de risco epidemiológico tende a se assemelhar ao do sexo desejado e não mais ao do sexo de nascimento. O risco cardiovascular do homem trans se torna semelhante ao do homem cis bem como o evento trombótico da mulher trans se assemelha ao da mulher cis (6,24). A extensão em que ocorre essa transição de perfil epidemiológico ainda é desconhecida e estudos de acompanhamento por períodos de vários anos são necessários.

## 2.3 JUSTIFICATIVA

A população brasileira estimada com identidade de gênero não convencional é estimada em torno de dois por cento, o que corresponde a um número de 3.000.000 de brasileiros. Destas pessoas, um total de 85% dos homens trans e 50% das mulheres trans relataram sofrimento relacionados às suas características sexuais do corpo, referindo incômodo com as características apresentadas. Este incômodo com as características é considerado um dos sintomas que podem indicar disforia de gênero. Neste contexto, torna-se importante a elucidação de hormonoterapia eficaz e segura no tratamento desta população. Trata-se de uma população desassistida porque não existe até o momento uma orientação padronizada sobre quando se deve começar a terapia, quais os hormônios que devem ser prescritos, qual a dose, a via de administração, quais os exames laboratoriais que devem ser solicitados antes do início do tratamento para se identificar se o usuário preenche ou não os critérios para início da terapia, tempo de periodicidade dos exames laboratoriais e os EAM imediatos e/ou tardios. Sendo assim é necessária a padronização da forma de acompanhamento laboratorial periódico destes usuários, monitoramento por imagem e marcadores dos principais EAM que podem ocorrer. Entretanto, o trabalho, mesmo sendo inicial é de suma importância para os profissionais de saúde que trabalham com esta população porque traça um perfil através de revisão sistemática mediante a formulação de três perguntas a saber: 1) quais os critérios de inclusão e exclusão para se iniciar a hormonoterapia; 2) quais os exames laboratoriais que devem ser monitorados e; 3) quais os EAM imediatos e tardios que a hormonoterapia pode trazer para a população de homem e mulher trans.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

Realizar um levantamento sistemático da literatura com vistas a obtenção de recomendações baseadas na evidência disponível a respeito da terapia medicamentosa hormonal e adjuvantes não hormonais utilizados no processo transexualizador para homens e mulheres transexuais, maiores de 18 anos.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Identificar os critérios de inclusão e exclusão para início do processo transexualizador em homens transexuais e mulheres transexuais;
- Identificar os exames físicos, laboratoriais e de imagem indicados para avaliação clínica antes e ao longo da hormonoterapia transexualizadora em homens e mulheres transexuais e a periodicidade dos exames laboratoriais no homem trans e na mulher trans;
- Identificar os efeitos adversos estão que relacionados a terapia medicamentosa do processo transexualizador em homens e mulheres transexuais.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 REGISTRO

A estrutura da busca foi elaborada tendo como base o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis – PRISMA checklist* (38). O protocolo foi estabelecido antes do início da revisão, para minimizar possíveis vieses em sua execução, e registrado no PROSPERO sob os números CRD42019118819 e CRD42019119186 (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) em 9 de dezembro de 2018.

### 4.2 PERGUNTA DE BUSCA

A busca foi estruturada de forma a responder três questões a respeito da terapia hormonal transexualizadora (THT) em homens trans e mulheres trans:

- 1) Quais são os critérios para indicação da terapia transexualizadora?
- 2) Quais são os exames laboratoriais, clínicos e de imagem e a periodicidade com que devem ser realizados para minimizar o risco oferecido pelo emprego dos hormônios?
- 3) Quais são os efeitos adversos e o perfil de segurança da THT quando emprega hormônios sexuais?

A partir dessas perguntas foram elaborados os PI/ECOs para o homem transexual e para a mulher transexual.

A estratégia PI/ECOS consiste em uma metodologia para a formulação de questões norteadoras. As questões norteadoras definem de forma clara as informações que serão buscadas na literatura pesquisada. (39)

#### 4.2.1 Pergunta PI/ECO 1

A questão norteadora da pesquisa – “Quais os critérios de inclusão e exclusão para iniciar hormonoterapia para desenvolvimento das características sexuais secundárias desejadas no Processo Transexualizador do homem transexual?” – foi formulada utilizando a estratégia PI/ECOS, que representa o acrônimo descrito no Quadro 2.

**Quadro 2** - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo - Critérios de elegibilidade para a terapia de homens transsexuais.

| ACRÔNIMO | SIGNIFICADO                    | DEFINIÇÃO                                                                                  |
|----------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| P        | População/usuários             | Homens trans maiores de 18 anos;                                                           |
| I/E      | Intervenção/Exposição          | Terapia transexualizadora hormonal                                                         |
| C        | Comparador                     | População não tratada com testosterona ou a mesma população antes do início do tratamento; |
| O        | Outcomes (desfechos)           | Inclusão ou exclusão para início do processo transexualizador;                             |
| S        | Type of Study (Tipo de estudo) | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e diretrizes internacionais                 |

#### 4.2.2 Pergunta PI/ECO 2

A questão norteadora da pesquisa – “Quais exames físicos, laboratoriais e de imagem devem constituir a avaliação clínica para o início e acompanhamento da hormonoterapia para desenvolvimento das características sexuais secundárias desejadas no Processo Transexualizador do homem transexual?” – foi formulada utilizando a estratégia PI/ECOS, que representa o acrônimo descrito no Quadro 3.

**Quadro 3** - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo - Exames físico, laboratorial ou de imagem na Terapia Transexualizadora do Homem Transexual.

| ACRÔNIMO | SIGNIFICADO                    | DEFINIÇÃO                                                                                                                                                          |
|----------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P        | População/usuários             | Homens trans maiores de 18 anos;                                                                                                                                   |
| I/E      | Intervenção/Exposição          | Terapia transexualizadora hormonal                                                                                                                                 |
| C        | Comparador                     | População não tratada ou a mesma população antes do início do tratamento.                                                                                          |
| O        | Outcomes (desfechos)           | Alteração/mudança nos exames realizados no pré-tratamento (físico, laboratorial ou de imagem), ao longo do tratamento e periodicidade deles.                       |
| S        | Type of Study (Tipo de estudo) | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais e diretrizes internacionais sobre o tema. |

#### 4.2.3 Pergunta PI/ECO 3

A questão norteadora da pesquisa – “Quais os eventos adversos relacionados a hormonoterapia para desenvolvimento das características sexuais secundárias desejadas no Processo Transexualizador do homem transexual?” – foi formulada utilizando a estratégia PI/ECOS, que representa o acrônimo descrito no Quadro 4.

**Quadro 4** - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo – Eventos Adversos na Terapia Transexualizadora do Homem Transexual.

| ACRÔNIMO | SIGNIFICADO                    | DEFINIÇÃO                                                                                                                                                          |
|----------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P        | População/usuários             | Homens trans maiores de 18 anos;                                                                                                                                   |
| I/E      | Intervenção/Exposição          | Terapia transexualizadora hormonal                                                                                                                                 |
| C        | Comparador                     | População não tratada com testosterona ou a mesma população antes do início do tratamento;                                                                         |
| O        | Outcomes (desfechos)           | Eventos adversos com o uso de hormonoterapia e adjuvantes não hormonais utilizados no processo transexualizador;                                                   |
| S        | Type of Study (Tipo de estudo) | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais e diretrizes internacionais sobre o tema. |

#### 4.2.4 Pergunta PI/ECO 4

A questão norteadora da pesquisa – “Quais os critérios de inclusão e exclusão para iniciar hormonoterapia para desenvolvimento das características sexuais secundárias desejadas no Processo Transexualizador da mulher transexual?” – foi formulada utilizando a estratégia PI/ECOS, que representa o acrônimo descrito no Quadro 5.

**Quadro 5** - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo - Critérios de elegibilidade para a terapia de mulheres transexuais.

| ACRÔNIMO | SIGNIFICADO                    | DEFINIÇÃO                                                                  |
|----------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| P        | População/usuários             | Mulheres trans maiores de 18 anos;                                         |
| I/E      | Intervenção/Exposição          | Terapia transexualizadora hormonal                                         |
| C        | Comparador                     | População não tratada ou a mesma população antes do início do tratamento;  |
| O        | Outcomes (desfechos)           | Inclusão ou exclusão para início do processo transexualizador;             |
| S        | Type of Study (Tipo de estudo) | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e diretrizes internacionais |

#### 4.2.5 Pergunta PI/ECO 5

A questão norteadora da pesquisa – “Quais exames físicos, laboratoriais e de imagem devem constituir a avaliação clínica para o início e acompanhamento da hormonoterapia para desenvolvimento das características sexuais secundárias desejadas no Processo Transexualizador da mulher transexual?” – foi formulada utilizando a estratégia PI/ECOS, que representa o acrônimo descrito no Quadro 6.

**Quadro 6** - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo - Exames físico, laboratorial ou de imagem na Terapia Transexualizadora do Mulher Transexual.

| ACRÔNIMO | SIGNIFICADO                    | DEFINIÇÃO                                                                                                                                                          |
|----------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P        | População/usuários             | Mulheres trans maiores de 18 anos;                                                                                                                                 |
| I/E      | Intervenção/Exposição          | Terapia transexualizadora hormonal                                                                                                                                 |
| C        | Comparador                     | População não tratada ou a mesma população antes do início do tratamento.                                                                                          |
| O        | Outcomes (desfechos)           | Alteração/mudança nos exames realizados no pré-tratamento (físico, laboratorial ou de imagem), ao longo do tratamento e periodicidade deles.                       |
| S        | Type of Study (Tipo de estudo) | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais e diretrizes internacionais sobre o tema. |

#### 4.2.6 Pergunta PI/ECO 6

A questão norteadora da pesquisa – “Quais os eventos adversos relacionados a hormonoterapia para desenvolvimento das características sexuais secundárias desejadas no Processo Transexualizador do homem transexual?” – foi formulada utilizando a estratégia PI/ECOS, que representa o acrônimo descrito no Quadro 7.

**Quadro 7** - Descrição da estratégia PI/ECOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa: Significado e definição para cada acrônimo – Eventos Adversos na Terapia Transexualizadora da Mulher Transexual.

| ACRÔNIMO | SIGNIFICADO                    | DEFINIÇÃO                                                                                                                                                          |
|----------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P        | População/usuários             | Mulheres trans maiores de 18 anos;                                                                                                                                 |
| I/E      | Intervenção/Exposição          | Terapia transexualizadora hormonal                                                                                                                                 |
| C        | Comparador                     | População não tratada ou a mesma população antes do início do tratamento.                                                                                          |
| O        | Outcomes (desfechos)           | Eventos adversos com o uso de hormonoterapia e adjuvantes não hormonais utilizados no processo transexualizador.                                                   |
| S        | Type of Study (Tipo de estudo) | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais e diretrizes internacionais sobre o tema. |

### 4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A busca na literatura foi ampla, objetivando, a princípio, identificar estudos cuja população consistia em homens e mulheres transgênero expostos a terapia hormonal transexualizadora (THT) após os 18 anos de idade. Isso foi feito objetivando obter dados mais homogêneos em uma população cujas principais mudanças fisiológicas da puberdade já se encontravam consolidadas, reduzindo os fatores de confusão e possíveis interações entre fármacos utilizadas na THT e aqueles utilizados na supressão de puberdade.

Dentre os estudos encontrados, foram incluídos os artigos que traziam respostas relevantes ao menos um dos 6 PI/ECOS.

Para exclusão foram considerados os estudos que:

- 1) que abordavam exclusivamente processos cirúrgicos na população transgênero;
- 2) que tiveram em suas populações indivíduos que iniciaram o THT antes dos 18 anos;
- 3) avaliações econômicas, estudos *in vitro*, laboratoriais ou com modelos animais, cartas, comentários, patentes, erratas, editoriais, capítulos de livro, artigos ainda indisponíveis para acesso;
- 4) que trataram exclusivamente de populações não-transgênero;
- 5) cujo idioma do artigo na íntegra foi diferente de português, inglês ou espanhol;
- 6) publicados antes de 2004.

Estudos anteriores a 2004 foram excluídos visando reduzir a heterogeneidade resultante das mudanças dos esquemas de tratamento, critérios de diagnóstico e formulações farmacêuticas disponíveis no mercado nos últimos anos.

Os artigos que analisaram a THT associada com outros medicamentos, foram incluídos a fim de replicar ao máximo as condições de uso deste medicamento pela população trans.

#### 4.4 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca de informações nas bases de dados entre o período de 01/01/2004 a 23/08/2020, nas bases: G-I-N, Medline (via PubMed), Embase e Cochrane, utilizando a estratégia de busca descrita no Apêndice A.

Adicionalmente ao final das fases de rastreamento, as referências dos estudos selecionados foram verificadas para recuperar alguma referência perdida na busca.

#### 4.5 PROCESSO DE SELEÇÃO

Os estudos recuperados pela pesquisa nas bases de dados foram carregados na ferramenta Rayyan para análise subsequente.

O Rayyan foi utilizado para detecção e remoção de duplicatas e posteriormente para a avaliação cega dos títulos e resumos por quatro revisores (NL, FF, PM, DM). As divergências foram resolvidas por consenso entre as duplas de revisores.

Os textos selecionados foram avaliados na íntegra pelos mesmos revisores de forma independente e cega. A ocorrência de divergências entre os revisores foi resolvida novamente por consenso entre as duplas.

#### 4.6 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada com a extração e tabulação dos dados independentemente por cada revisor. Os dados tabulados pelos revisores foram comparados com o objetivo de evitar discrepâncias. Foram coletados nome dos autores, data e local de publicação, desenho do estudo, características da população, tipo de exposição/intervenção, objetivos, desfechos e conclusões. Os desfechos considerados como eventos adversos foram aqueles classificados como tais pelos autores dos próprios estudos em análise.

#### 4.7 RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

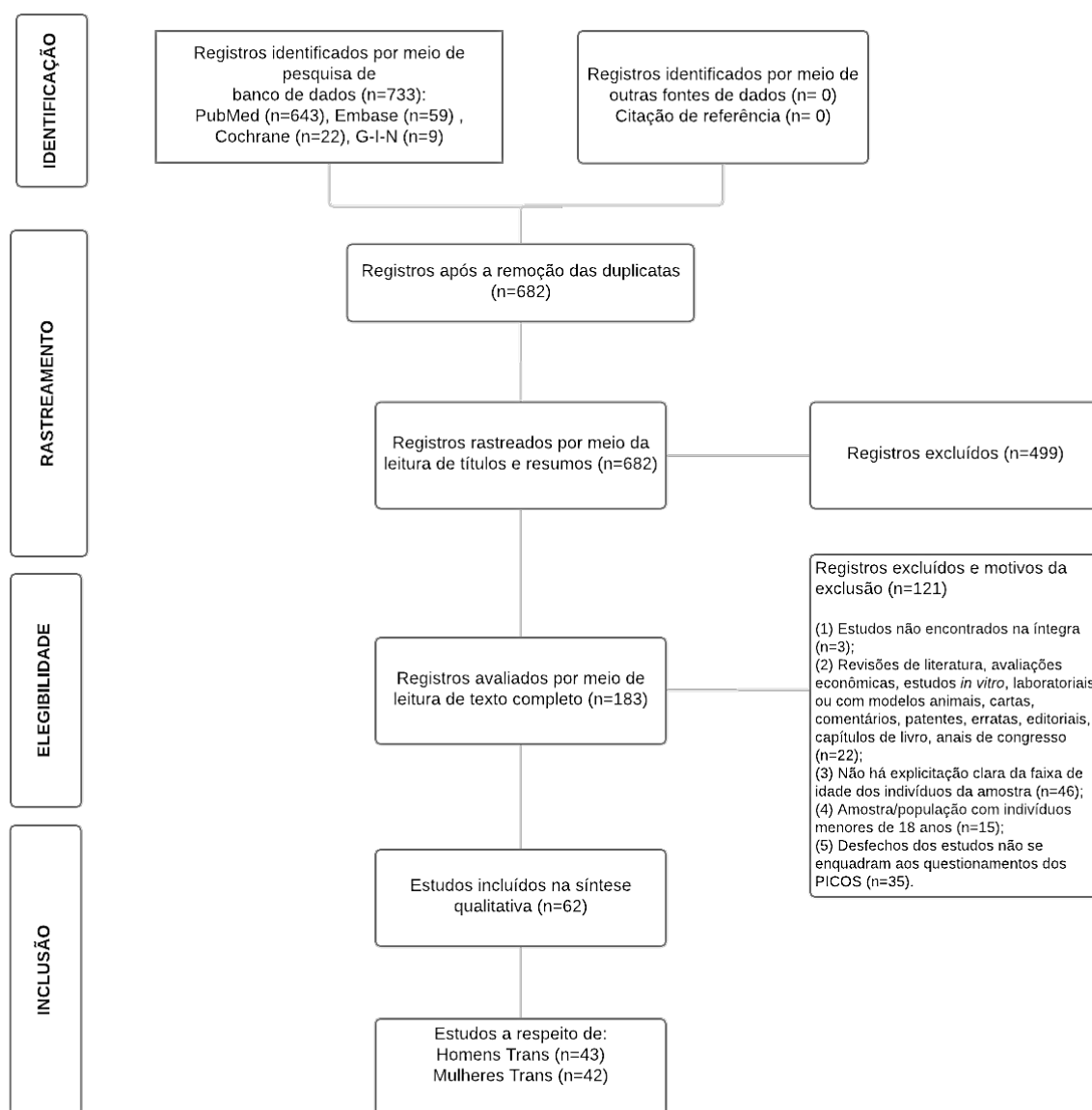
Os estudos foram aleatoriamente divididos entre os quatro pesquisadores e o processo de avaliação foi realizado de forma independente por cada um dos deles. Os instrumentos utilizados para análise do risco de viés foram Newcastle Ottawa para estudos observacionais, Rob 1.0 para ensaios clínicos randomizados e ROBIS-I para não randomizados, Amstar II para Revisões Sistemáticas e AGREE II para Consensos.

#### 4.8 SÍNTESE DOS DADOS

Os dados extraídos dos artigos e diretrizes foram qualitativamente sumarizados na forma de uma síntese narrativa e detalhados como tabelas contendo informações relevantes de cada um dos 6 PI/ECOS.

## 5 RESULTADOS

Dentre os 733 artigos encontrados, 51 foram excluídos no processo de remoção de duplicatas, restando 682. Destes, 499 foram excluídos na leitura do resumo por se encaixarem nos critérios de exclusão. No total, 183 artigos foram lidos na íntegra e 121 foram excluídos. Apenas 62 artigos se encaixavam nos critérios de inclusão e destes 43 diziam respeito a população de homens trans e 42 a respeito da mulher trans (Figura 4).



**Figura 4** - Diagrama de fluxo de busca e seleção, segundo a ferramenta *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Para a resposta do PI/ECO 1 do homem trans foram empregados os Consensos, para o PI/ECO 2 e PI/ECO 3 foram empregados todos os 43 artigos. Da mesma forma, para a mulher trans foram usados os Consensos para responder o PI/ECO 4 e todos os 42 artigos para responder PI/ECO 5 e PI/ECO 6.

## 5.1 RESULTADOS DA BUSCA E SELEÇÃO DE ESTUDOS A RESPEITO DE HOMENS TRANSEXUAIS

Segue abaixo a sumarização dos trabalhos encontrados conforme a metodologia já mencionada (Quadro 8). Primeiramente foram sumarizados os critérios de inclusão e exclusão sugeridos para início da terapia transexualizadora (Quadro 9). A sumarização dos valores de referência dos exames laboratoriais utilizados nos estudos (Quadro 10) e a periodicidades de acompanhamento de exames laboratoriais (Quadro 11) foram apresentados em sequência. Por fim foi sumarizado o perfil de efeitos adversos encontrado nos estudos (Quadro 12) e realizada análise de risco de viés de todos os trabalhos (Quadros 18,19 e 20).

**Quadro 8** - Sumarização de resultados de exames e de desfechos dos estudos incluídos na metodologia aplicada a este estudo.

| Autor e data         | Desenho                     | População       | Exposição/Intervenção                                                                                                                                                  | Controle                                                                                              | Objetivo                                                                                                                                                                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Conclusão                                                                                                                                                   |
|----------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aranda et al. (18)   | Observacional prospectivo   | 20 homens trans | 18 receberam undecanoato de testosterona intramuscular 1000 mg a cada 2-3 meses. 2 usuários receberam testosterona transdérmica 50 mg/dia. Exposição total de 12 meses | Dados de um único grupo ante e após a exposição                                                       | Avaliar as alterações no padrão de risco metabólico, cardiovascular e efeitos precoces nos tecidos-alvo, que podem refletir um dano vascular inicial, após 12 meses de THT. | Foi observado alteração do perfil lipídico, aumento de leucócitos (6820 [5892-8270] para 7920 [6872-10,720] mm <sup>3</sup> p < 0.001), e homocisteína (11.2 [9.3-12.3] para 13.0 [11.4-14.3] mol/l p = 0.003), diminuição da massa gorda total (37,9 [27,2-43,5] para 31,6 [30,0---36,6]% p = 0,061), aumento na massa magra total (58,6 [48,5-73,5] para 64,4 [59,2- 66,8]% p = 0,008). Maior média-máxima comum da intima média carótida (0.5448 ± 0.0955 para 0.5973 ± 0.1185 p = 0.016). foi observada após 12 meses de THT. | Este trabalho mostra alterações nos parâmetros metabólicos e inflamatórios além de evidências iniciais de alterações vasculares após THT.                   |
| Bisschop et al. (29) | Observacional retrospectivo | 14 homens trans | ésteres de testosterona 250 mg/ 2 semanas intramuscular por 4 meses                                                                                                    | Dados de um grupo de homens trans ante e após a exposição e comparados com grupo de 36 mulheres trans | Investigar os efeitos dos esteroides sexuais na conversão extratireoidiana de tiroxina (T4) em triiodotironina (T3) em humanos são desconhecidos.                           | A testosterona diminuiu globulina ligadora do hormônio tireoidiano (TBG) (-14±4%, P=0,01), mas T4 livre não se alterou. A testosterona aumentou as razões T3/T4 (30±9%, P=0,02),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A testosterona diminui a TBG. A testosterona aumenta as relações T3/T4. O estradiol não afeta as relações T3/T4, independentemente da via de administração. |

Continua

| Autor e data        | Desenho                     | População         | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                     | Controle                                        | Objetivo                                                                                                                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Conclusão                                                                                                                                                                            |
|---------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Broulik et al. (40) | Observacional retrospectivo | 35 homens trans   | Isobutirato de testosterona I.M. 25 mg/semana, ou propionato de testosterona I.M. 250mg/3 semanas ou undecanoato de testosterona 4× 40mg diariamente. Exposição de 18±3 anos. | 35 homens cis<br>35 mulheres cis                | Determinar a influência da suplementação de androgênio a longo prazo (dezoito anos) no metabolismo ósseo em homens trans. | Não foi encontrado diferença significativa na coluna. A densidade mineral óssea do quadril em homens trans ( $0,950 \pm g/cm^2$ ) foi estatisticamente maior do que as mulheres cis ( $0,822 \pm 0,09$ ), mas não estatisticamente diferente dos homens cis ( $0,988 \pm 0,06$ ). Marcadores bioquímicos não foram diferentes entre os homens trans e os controles.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Concluimos que a densidade mineral óssea no quadril após dose adequada de terapia com testosterona é maior, porém não existe diferença na coluna.                                    |
| Brown e Jones (41)  | Observacional retrospectivo | 1579 homens trans | Testosterona não especificada. Não apresenta dados específico para população de homens trans em uso de THT.                                                                   | Sem controle, comparado com dados populacionais | Determinar a incidência de câncer de mama em homens e mulheres transgêneros, muitos dos quais foram tratados com THT.     | Os dados foram coletados dos prontuários e foram confirmados 10 casos de câncer de mama, 7 em homens trans, 2 em mulheres trans e um em um homem natal com fetichismo transvêstico. 52% da população fez uso de THT sendo a taxa de incidência geral (para homem e mulher trans) foi de 20,0/100.000 usuários-ano de tratamento (Intervalo de confiança 95% 9,6–36,8), independentemente do tratamento com THT. A razão de incidência padronizada (RIP) para mulheres trans e homens trans não foi significativamente diferente daquela esperada em $p = 0,05$ [homens trans, RIP = 0,95 (Intervalo de confiança 95% 0,03–5,57); mulheres trans, RIP = 0,41 (Intervalo de confiança 95% 0–3,69)]. Entre os homens trans, 2 faziam uso de estrógeno e 1 de testosterona | Parece que a população não apresentou um aumento na incidência de câncer de mama. Conclusões definitivas não podem ser tiradas devido ao tamanho da amostra e duração da observação. |

Continuação

| Autor e data       | Desenho                   | População                                         | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                              | Controle        | Objetivo                                                                                                                        | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Conclusão                                                                                                                                |
|--------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Caanen et al. (42) | Caso-controle prospectivo | 136 participantes dos quais 56 foram homens trans | 38 usuários receberam undecanoato de testosterona 1g a cada 10-14 semanas IM ou Esters de testosterona 250mg a cada 2-4 semanas IM<br>18 usuários receberam testosterona gel 25, 40 ou 50mg diariamente, durante o período de 12 meses | 80 mulheres cis | Determinar se a administração de testosterona exógena a longo prazo resulta em morfologia ovariana policística em homens trans. | Antes do início de administração de testosterona a concentração de testosterona foi consideravelmente menor bem como a de estrogênio, FSH e LH foram muito altas e depois da administração de testosterona num segundo momento os resultados se inverteram, isto é, houve um aumento da concentração de testosterona e diminuição do LH, FSH e estradiol. A média do folículo antral não diferiu entre os grupos: média do homem trans 6,8 x controle 7,0, $p=0,90$ , sendo ajustado para idade e uso concomitante com GnRH - 0,97 (95% CL - 1,87 a 3,81). $p=0,50$ . A média do volume do ovário foi maior no grupo controle: controle médio 6,9 x homem trans 5,4 ml. $p=0,02$ ajustado para a idade e uso concomitante de GnRH: - 1,14 (95% CL - 2,78 a 0,49). $P=0,17$ . | Este estudo mostra que a administração de andrógenos exógenos a longo prazo em mulheres adultas não parece induzir ovários policísticos. |

Continua

| Autor e data             | Desenho                     | População       | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                        | Controle                                                                                  | Objetivo                                                                                                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van Caenegem et al. (43) | Caso controle prospectivo   | 23 homens trans | Undecanoato de testosterona de 1000 mg intramuscular, alguns casos com progestágenos. Doses no início, 6 e 18 semanas, e a cada 12 semanas. ésteres de testosterona a cada 2 semanas. Acompanhamento por um ano. | Dados de um grupo de homens trans antes e após a exposição comparados com 23 Mulheres cis | Avaliar a composição corporal, remodelação óssea, parâmetros volumétricos e ósseos areais em mulheres controle e homens trans antes e após o primeiro ano de THT. | O THT resultou em ganho de massa muscular e força e perda de massa gorda. Marcadores de formação óssea tiveram aumento marcante, porém os parâmetros ósseos areais e volumétricos permaneceram praticamente inalterados, exceto por um pequeno aumento na densidade mineral óssea volumétrica trabecular no rádio distal e na densidade mineral óssea no quadril total em homens trans ( $P=0,036$ e $P=0,001$ , respectivamente). Todas essas alterações se ocorreram apenas no grupo tratamento. | O tratamento de curto aumentou a massa muscular e a renovação óssea. Este último pode refletir um efeito anabólico em vez de perda óssea.                                                                                                                                                                                    |
| Chan et al. (44)         | Observacional retrospectivo | 34 homens trans | Injeção intramuscular ou subcutânea de cipionato ou enantato de testosterona. Doses até máximo de 125 mg administrado de sete em sete dias. Tempo de tratamento/estudo = 6 anos                                  | Dados de um único grupo antes e após a exposição                                          | Avaliar o papel do aumento da testosterona nos parâmetros metabólicos em homens transgêneros em THT.                                                              | Regressões bivariadas não encontraram anomalias na HbA1c ou a dislipidemia observadas em síndrome de ovários policísticos. Ocorreu redução significativa no IMC (média de 31 para 29 $p<0,02$ ) e diminuição de lipoproteína de alta densidade nos primeiros nove meses após o início da terapia com testosterona.                                                                                                                                                                                 | Uma ampla variedade de doses de testosterona em homens trans ao longo de muitos anos não resultou em anormalidades na HbA1c ou dislipidemia observadas com síndrome do ovário policístico, apenas a mudança de biomarcadores em direção ao corpo masculino. Amplas doses têm que citar qual foi a dose (conclusão do autor). |

| Autor e data        | Desenho            | População       | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                 | Controle                                         | Objetivo                                                                                                                                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|--------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chen et al.<br>(45) | Coorte prospectiva | 30 homens trans | ésteres de testosterona intramusculares 250 mg a cada 2 a 3 semanas ou gel de testosterona 50 mg diariamente, por 3 meses | Dados de um único grupo antes e após a exposição | Investigar os efeitos da THT na proteína ligadora de vitamina D e 25-hidroxivitamina D total, biodisponível e livre, e avaliar se existe relação entre a total, a biodisponível e a livre. | Uma alteração de -3% (Intervalo de confiança 95%: -9% a 3%; P = 0,34) na concentração da proteína ligadora de vitamina D. Não foram encontradas alterações significativas nas concentrações das formas de 25-hidroxivitamina D total, livre e biodisponível. A concentração de 25-hidroxivitamina D total foi bem correlacionada com a forma biodisponível ( $R^2$ , 0,75) e a forma livre ( $R^2$ , 0,76).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | A proteína ligadora de vitamina D não mudou significativamente em homens trans. A THT não influenciou as concentrações de 25-hidroxivitamina D livre, total e biodisponível. Como a 25-hidroxivitamina D total representa bem a biodisponível e livre, a THT não interfere na avaliação da vitamina D.                                                                                   |
| Cheung et al. (46)  | Consenso           | Não se aplica   | Não se aplica                                                                                                             | Não se aplica                                    | identificar padrões de prescrição de THT entre médicos com experiência em saúde de transgêneros adultos.                                                                                   | Avaliações de saúde mental antes do início da terapia hormonal foram recomendadas por 80% dos prescritores. A THT masculinizante de primeira linha preferida foi o undecanoato de testosterona intramuscular (46% dos entrevistados). Os agentes feminizantes mais comumente prescritos foram valerato de estradiol oral (primeira linha em 71,4%) com espironolactona ou acetato de ciproterona. A maioria dos entrevistados (> 90%) teve como alvo os intervalos de referência de esteroides sexuais do gênero afirmado e 71,4% revisaram os indivíduos a cada 2-3 meses no primeiro ano. Melhor treinamento para médicos foi visto como a prioridade mais urgente para financiamento do governo, e 79,3% apoiaram o desenvolvimento de diretrizes locais baseadas na Austrália. | Os prescritores de hormônios experientes na Austrália usam amplamente os regimes de medicação e monitoram os níveis de esteroides sexuais e os potenciais efeitos adversos da terapia com hormônios sexuais de acordo com recomendações amplas e subjetivas listadas nas diretrizes internacionais. É necessário treinamento adicional de praticantes, e os locais com sede na Austrália |

Continuação

| Autor e data           | Desenho            | População        | Exposição/<br>Intervenção                                                          | Controle                                                                                                                      | Objetivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------|--------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cupisti et al. (47)    | Coorte prospectiva | 29 homens trans  | 1,000 mg undecanoate de testosterona a cada 12 semanas. Acompanhados por 12 meses. | Dados de um grupo de homens trans antes e após a exposição comparados com 240 mulheres cis com síndrome do ovário policístico | Primeiro objetivo do estudo foi analisar o impacto do tratamento com testosterona nos índices de resistência à insulina e parâmetros lipídicos. Segundo objetivo foi comparar os perfis endócrinos e metabólicos em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico e homens trans antes e após 1 ano de THT. | Os níveis plasmáticos de insulina em jejum estavam alterados nas mulheres cis, porém não nos homens trans antes e depois do THT. Níveis de triglicerídeos foram mais altos e os de colesterol de lipoproteína de alta densidade foram mais baixos em homens trans. Índice de massa corpórea foi mais alto na população de mulheres cis. A administração isolada de testosterona mostrou impacto sobre o perfil lipídico, porém não sobre o glicêmico. Neste estudo não foram relatados efeitos adversos na população trans nem índices supra-fisiológicos inesperados dos marcadores lipídicos e glicêmicos.                                                                                  | Testosterona mostrou pouca influência prejudicial nos índices de resistência à insulina, mas teve efeitos significativos nos perfis lipídicos. Comparado a testosterona, o índice de massa corpórea teve um impacto maior na resistência à insulina em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico. |
| Dadasovich et al. (48) | Transversal        | 122 homens trans | Testosterona não especificada. Tempo de exposição não especificado.                | Dados de um único grupo antes e após a exposição                                                                              | Investigar se a testosterona afeta o risco de HIV entre homens trans em São Francisco                                                                                                                                                                                                                     | Dentre os 122, 100 (81,9% do total) estava fazendo uso de THT. Nos usuários em uso de THT, 30 (30%) relataram secura genital e 14(14%) disseram que sofreram fissura genital devido à secura. Aumento de libido foi relatado por 89 (89%) deles, 49 (49%) indicaram mudança nas atrações sexuais, e 69 (69%) relataram que a testosterona levou a novos comportamentos sexuais e 72 (72%) aumento da frequência da atividade sexual. Antes de iniciar a THT, 3,3% dos homens trans tinham homens cisgêneros como parceiros, após o THT, 25,4% o fizeram. Da mesma forma, 4,1% tinham uma mulher transgênero como parceira sexual antes da THT, com aumento para 13,9% após início da terapia. | O aumento relatado na atração e sexo com parceiros de populações com alta prevalência de HIV pode ter implicações importantes para o risco de HIV entre homens trans.                                                                                                                               |

Continua

| Autor e data        | Desenho              | População          | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                | Controle                                        | Objetivo                                                                                                                                                                                                     | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Conclusão                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|----------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| de Blok et al. (49) | Coorte retrospectiva | 1.229 homens trans | Gel de testosterona (20 a 100 mg por dia), ésteres de testosterona intramusculares (150 a 250 mg a cada 2 a 3 semanas) ou undecanoato de testosterona oral ou intramuscular (oral: 40 a 160 mg por dia, intramuscular: 1000 mg a cada 10 a 14 semanas). Lynestrenol (5 a 10 mg por dia). | Sem controle, comparado com dados populacionais | Investigar a incidência e as características do câncer de mama em uma coorte bem documentada de pessoas transgênero recebendo tratamento hormonal na Holanda, em comparação com a população holandesa geral. | Dentre os homens trans ocorreram 4 casos de câncer de mama invasivo. A duração média do tratamento hormonal de 15 anos, intervalo de 2 a 17 anos, 3 dos casos ocorreram anos após a mastectomia. A taxa de incidência padronizada geral dessa população foi de 0,2 (intervalo de confiança de 95% 0,1 a 0,5), indicando que o risco de câncer de mama foi menor em comparação com mulheres cis da Holanda. | O estudo mostrou risco menor de câncer de mama em homens trans em comparação com mulheres cisgêneros. Dados sugerem que as diretrizes de rastreamento do câncer de mama para pessoas cis são suficientes para pessoas trans em THT. |

| Autor e data          | Desenho             | População     | Exposição/ Intervenção | Controle      | Objetivo                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|---------------------|---------------|------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Defreyne et. al. (50) | Revisão Sistemática | Não se aplica | Não se aplica          | Não se aplica | Buscar de artigos relevantes sobre os efeitos da terapia hormonal de afirmação de gênero no risco cardiometabólico e trombose. | <p>Em estudos prospectivos existe um aumento da pressão arterial média, sistólica e diastólica em homens trans. Ao avaliar o impacto de hormonoterapia nos níveis de LDL existem resultados inconclusivos, porém o mecanismo que ocorre a modificação desse níveis por meio da ação de hormônios é desconhecido. Aparentemente a concentração de HDL circulante determina a aterogenicidade.</p> <p>Marcadores de resistência à insulina foram avaliados e em algumas situações com homens cis gêneros com hipogonadismo foi observado uma resistência à insulina, dessa forma é esperado que em homens trans o mesmo aconteça, porém não existe uma uniformidade desse achado. Sabe-se que os marcadores de sensibilidade à insulina são reduzidos durante os primeiros meses de terapia hormonal com testosterona em homens trans. Foi observado também que doses fisiológicas de testosterona podem induzir uma resistência à insulina em homens trans e mulheres cis gêneros. Ao analisar a possibilidade de desenvolvimento de obesidade existe uma redução dessa probabilidade em pessoas trans, quando comparada a pessoas cis, com a mesma idade. A massa corporal tende a mudar o que reflete na redução da gordura subcutânea e um aumento da gordura visceral em homens trans com uso de THT (hormonoterapia). Vale a pena salientar que o aumento da gordura visceral está correlacionado com os fatores de risco metabólico, dessa forma se torna necessário realizar a avaliação desse cenário na população trans, de forma a se acompanhar a morbidade sacarometabólica a longo prazo. Vários estudos mostram a relação do aumento de hemoglobina e hematócrito no primeiro ano da hormonoterapia em homens trans, tendo um aumento mais pronunciado nos primeiros três meses de tratamento. Apesar da testosterona induzir a eritrocitose, clinicamente esse caso é raro. Mesmo a testosterona gerando o aumento nos níveis de hemoglobina e hematócrito, esses resultados se assemelham ao encontrado em homens cis gêneros sem eritrocitose significativa e sem risco aumentado de tromboembolismo venoso.</p> | Embora a literatura atualmente disponível careça de poder e tenha risco moderado de viés, a maioria dos estudos não relatou aumento na morbidade cardiovascular para pessoas trans que fazem uso de TH em períodos de seguimento curto a médio (10 anos). |

Continuação

| Autor e data                                 | Desenho                   | População                                    | Exposição/Intervenção                                                                                                                                                                                          | Controle                                                          | Objetivo                                                                                                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Conclusão                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deutsch et al. (51)                          | Observacional prospectivo | 31 homens trans                              | Cipionato de testosterona subcutâneo 200 mg/ml, começando em 50 mg/semana. Dois usaram 5g/dia de gel de testosterona a 1% e um usou 4mg/dia de adesivo transdérmico de testosterona. Acompanhados por 6 meses. | Dados de um único grupo antes e após a exposição                  | Descrever a pressão arterial, lipídios, índice de massa corporal, estradiol e níveis de testosterona livre e total no início e após 6 meses de THT.           | Foi registrado persistência da menstruação aos 6 meses em homens transgêneros assim como níveis subterapêuticos de testosterona em 10 (32%) e estradiol elevado em 22 (71%). Valores pressões sanguíneas basais e medianas e valores lipídicos estavam dentro de um intervalo clínico normal.                                               | Em homens transgêneros, a terapia com testosterona foi associada ao aumento do índice de massa corporal. O estudo teve poder insuficiente para detectar outras associações. |
| Fernandez et al. (52)                        | Caso controle             | Total: 319 Homens trans: 71                  | Terapia de testosterona parenteral não especificada por no mínimo de 6 meses                                                                                                                                   | Dados do próprio grupo foram comparados pela relação dose com IMC | avaliar a dose hormonal necessária para atingir os níveis hormonais alvo em homens e mulheres transgêneros e se o índice de massa corporal afeta essas doses. | 71 homens transexuais apresentaram informações a respeito dos níveis séricos de hormônios. Os níveis de hormônios plasmáticos estavam dentro da faixa alvo (faixa normal para sexo afirmado) em 54 homens trans. Houve uma correlação positiva entre o IMC e a dose efetiva de testosterona ( $r = 0,409$ , $p = 0,002$ ) nos homens trans. | Em homens trans, um aumento no IMC foi associado com o aumento das necessidades de dose de testosterona.                                                                    |
| Fisher et al. (53) (segunda parte do estudo) | Coorte prospectiva        | 54 indivíduos dos quais 26 eram homens trans | Todos receberam undecanoato de testosterona 1000 mg intramuscular                                                                                                                                              | Dados de um único grupo antes e após a exposição                  | avaliar se as alterações corporais relacionadas ao THT afetam o bem-estar psicobiológico em indivíduos trans.                                                 | Nos usuários tratados houve uma diminuição na disforia de gênero subjetiva e aumento significativo da disforia de gênero social e socioletal. Dentre as mudanças corporais induzidas pela hormonoterapia, apenas o aumento do índice de massa corporal mostrou um impacto na redução psicopatológica ao longo do tempo.                     | resultados apoiam a eficácia da THT na melhoria da percepção subjetiva do próprio corpo, que foi parcialmente associada a mudanças objetivas.                               |

Continua

| Autor e data                                              | Desenho     | População                                                          | Exposição/<br>Intervenção | Controle | Objetivo                                                                                                                            | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Conclusão |
|-----------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Fisher et al.<br>(53)<br>(primeira<br>parte do<br>estudo) | Transversal | 359<br>participante<br>s dos quais<br>140 eram<br>homens<br>trans. | NA                        | NA       | avaliar se as<br>alterações<br>corporais<br>relacionadas ao<br>THT afetam o bem-<br>estar psicobiológico<br>em indivíduos<br>trans. | A disforia de gênero nos<br>usuários tratados com<br>hormonoterapia apresentou<br>níveis muito menores do que a<br>disforia de gênero subjetiva,<br>desconforto com o próprio corpo<br>e sintomas depressivos quando<br>comparados com aqueles sem<br>tratamento. As modificações<br>corporais induzidas pela<br>hormonoterapia foram<br>associadas a uma melhor<br>adaptação psicológica. Durante<br>a hormonoterapia os usuários<br>mostraram uma grande melhora<br>dos aspectos psicológicos<br>incluindo a depressão e disforia<br>de gênero subjetiva | -         |

| Autor e data     | Desenho                   | População              | Exposição/Intervenção                                                                                                                      | Controle                                         | Objetivo                                                                                                                                                                                                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gava et al. (54) | Observacional prospectivo | Total: 50 homens trans | undecanoato de testosterona 1000 mg IM (semanas 0 e 6, depois de 12 a 16 semanas) e enantato de testosterona 1. 2. 250 mg/3 IM a 4 semanas | Dados de um único grupo antes e após a exposição | compararam os efeitos de formulações de testosterona de curto e longo prazo enantato e udecanoato de testosterona, sobre parâmetros hormonais, metabólicos e antropométricos em homens trans ao longo de cinco anos de administração. | A administração de enantato e udecanoato de testosterona por cinco anos em homens transexuais saudáveis mostrou algumas modificações em exames laboratoriais como aumento dos níveis de hemoglobina, hematócrito, colesterol total, LDL e triglicerídeos, além de uma redução dos níveis de HDL. Houve também um aumento no IMC e massa magra em ambos os grupos. Os perfis coagulativo e glicídico e a pressão arterial não se alteraram significativamente em nenhum dos grupos. A satisfação global aumentou nos anos um e cinco em ambos os grupos. | O estudo sugere que a administração de enantato ou udecanoato de testosterona por cinco anos em transgens saudáveis e relativamente jovens é segura e eficaz. A administração de T foi associada a um aumento do colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos, diminuição do colesterol HDL, um aumento modesto da hemoglobina/hematócrito, IMC e massa magra em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre os dois grupos. Em nossa coorte não houve eventos adversos durante cinco anos de seguimento e este dado é consistente com relatos anteriores com seguimento mais curto. |

| Autor e data       | Desenho            | População                                      | Exposição/Intervenção                                | Controle                                                             | Objetivo                                                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                              | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------|--------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Giltay et al. (55) | Coorte prospectivo | 14 homens trans                                | Testosterona (não especificada) 250mg IM por 4 meses | Comparação dos dados antes e depois da exposição das duas populações | Explorar as diferenças sexuais no ácido homovanílico os efeitos da THT em indivíduos transexuais.                                                              | Administração de THT não afetou o ácido homovanílico plasmático dos indivíduos dos grupos ( $P>0,5$ ). Após 4 meses: níveis de ácido homovanílico plasmáticos encontravam-se inalterados ( $P=0,003$ ). | As diferenças na expressão do gene da dopamina não foram afetadas pela exposição aos níveis de hormônios sexuais na idade adulta.                                                                                                                                                                               |
| Giltay et al. (56) | Prospectivo        | 15 mulheres trans com idade entre 18 e 36 anos | Testosterona (não especificada) 250mg IM             | Comparação dos dados antes e depois da exposição das duas populações | Foi investigado se a administração de hormônios sexuais afeta os níveis plasmáticos dos aminoácidos aromáticos essenciais fenilalanina, tirosina e triptofano. | A administração de testosterona em homens transexuais não induziu alterações significativas nos níveis plasmáticos de fenilalanina e tirosina, mas aumentou o triptofano plasmático em 18,2%            | Estrogênios e antiandrogênios reduzem os níveis circulantes de fenilalanina, tirosina e triptofano em homens, enquanto a administração de testosterona aumenta os níveis plasmáticos de triptofano em mulheres. Os esteroides sexuais podem influenciar a disponibilidade de precursores de neurotransmissores. |

| Autor e data       | Desenho                   | População       | Exposição/Intervenção                                  | Controle                                                                                                                                 | Objetivo                                                                                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Conclusão                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Godano et al. (24) | Consenso                  | Não se aplica   | Não se aplica                                          | Não se aplica                                                                                                                            | Não se aplica                                                                                                                              | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Não se aplica                                                                                                                                                                                                |
| Greene et al. (57) | Observacional prospectivo | 79 homens trans | Não especificado. Tempo de exposição mínimo de um ano. | Dados de um grupo de homens trans antes e após a exposição comparados com 93 mulheres trans e com valores de referência da população cis | Estabelecer intervalos de referência hematológica clinicamente relevantes para indivíduos transgêneros recebendo terapia hormonal estável. | A média de hemoglobina, hematócrito e contagem de glóbulos vermelhos foi significativamente maior na coorte de testosterona do que na coorte de estrogênio. Diferenças significativas também foram observadas na Concentração média da contagem de leucócitos. Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média foi maior na coorte de estrogênio em relação a coorte de testosterona. Não houve diferença detectada entre as coortes nas concentrações médias de Volume Corpuscular Médio, contagem de plaquetas ou de Amplitude de Distribuição dos Eritrócitos medido como Coeficiente de Va. Independentemente da concentração sérica do hormônio, os homens trans apresentaram parâmetros hematológicos que não foram clinicamente diferentes de homens cisgêneros. | Os parâmetros hematológicos para homens trans recebendo THT estável devem ser avaliados em relação aos intervalos de referência de homens cisgêneros e não requerem análise simultânea de hormônios sexuais. |

| Autor e data         | Desenho                | População        | Exposição/<br>Intervenção                         | Controle     | Objetivo                                                                                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|------------------------|------------------|---------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grynberg et al. (58) | Transversal            | 112 homens trans | Relata apenas tratamento androgênico por 2-9 anos | Sem controle | Descrever as alterações histológicas observadas no trato genital e na mama de homens trans. | 89 (79,5%) usuários apresentaram mais de 12 folículos antrais por ovário, característico de ovários policísticos. Atrofia endometrial em 50 (45%) usuários. O tecido das mamas, em 104 (93%) dos casos, teve perda de tecido glandular e ganho de tecido conjuntivo fibroso, 8 (7%) Atrofia lobular grave, discretas alterações atróficas em 96 (86%) e estromais em 8 (7%). Sem casos de hiperplasias ou carcinomas. | Os dados confirmam e ampliam as supostas associações entre a administração de androgênios a longo prazo e anormalidades na arquitetura ovariana com características macroscópicas e microscópicas da síndrome do ovário policístico, risco aumentado de atrofia endometrial e tecido mamário fibrótico com redução glandular acentuada. |
| Hembree et al. (26)  | Consenso/<br>Guideline | Não se aplica    |                                                   |              |                                                                                             | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Hembree et al. (6)   | Consenso/<br>Guideline | Não se aplica    |                                                   |              |                                                                                             | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Autor e data         | Desenho                     | População       | Exposição/Intervenção                                                                                                               | Controle                                         | Objetivo                                                                                                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jacobeit et al. (59) | Observacional retrospectivo | 17 homens trans | 1000mg de undecanoato de testosterona intramuscular, segunda dose com 6 semanas e doses subsequentes a cada 12 semanas por 36 meses | Dados de um único grupo antes e após a exposição | Para testar a segurança de uma nova preparação de testosterona para indução e manutenção da virilização em homens trans. | O alvo de $6,2 \pm 1,3$ ng/ml de testosterona foi atingido com 6 meses.<br>Um (5,8%) usuário apresentou hematócrito supra fisiológico que reverteu com a redução da dose de testosterona.<br>Não foram observados outros efeitos adversos durante o período ou alterações patológicas em mama ou gônadas/genitália interna.<br>Pequena diminuição do colesterol plasmático (de $218 \pm 47$ para $188 \pm 42$ mg/dl) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (de $139 \pm 48$ para $139 \pm 48$ mg/dl), elevação de hemoglobina (de $13,6 \pm 1,2$ para $16,0 \pm 1,5$ g/dl) e hematócrito (de $41 \pm 4$ para $46 \pm 4$ ). | Este estudo relata que undecanoato de testosterona é adequado para indução de virilização em homens trans sem efeitos colaterais significativos a longo prazo. Este a longo prazo você não comentou nada anteriormente (conclusão do autor). |

| Autor e data          | Desenho    | População                                         | Exposição/<br>Intervenção | Controle      | Objetivo      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|------------|---------------------------------------------------|---------------------------|---------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klaver et al.<br>(27) | Metanálise | Dos 525 usuários do estudo 354 foram homens trans | Não se aplica             | Não se aplica | Não se aplica | <p>↑ peso muscular, =↑cardiometabolismo,↑massa muscular nos 6 primeiros meses e depois declínio.↑ peso de 1,4 Kg no grupo que usou testosterona 1,2 Kg no grupo usou undecilato de testosterona 3,5 Kg para os usuários enantato de testosterona gordura corporal ↓ no grupo utilizando undecilato testosterona (-3,6 Kg) quando comparado cardiometabolismo,↑massa muscular nos 6 primeiros meses e depois declínio.↑ peso de 1,4 Kg no grupo que usou testosterona 1,2 Kg no grupo usou undecilato de testosterona 3,5 Kg para os usuários enantato de testosterona gordura corporal ↓ no grupo utilizando undecilato testosterona (-3,6 Kg) quando comparado ao enantato de testosterona (-0,7 Kg) (diferença de 2,9 Kg, 95% CI.12;4.5) ou testosterona (-1,5 Kg) (diferença de 2,1 Kg, 95% CI 0.8;3.4), grupo que apresentou maior perda de peso (-4,8Kg) foi o que utilizou propionato de testosterona+decanoato de testosterona+ isocaproato de testosterona+ fenilpropiano de testosterona.</p> | THT aumenta o peso corporal em homens e mulheres trans. Nas mulheres trans, observa-se ganho de gordura corporal e diminuição da massa corporal magra, enquanto os efeitos opostos são observados nos homens trans. Possivelmente, essas alterações nas mulheres trans aumentam o risco de doença cardiometabólica. Como um pequeno número de estudos foi incluído, nenhuma conclusão firme pode ser tirada sobre os efeitos de diferentes tipos de tratamento e duração variável do tratamento hormonal. |

| Autor e data         | Desenho                   | População       | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                          | Controle      | Objetivo                                                                                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Conclusão                                                                                                                                                                                          |
|----------------------|---------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lapinski et al. (60) | Consenso                  | Não se aplica   | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                      | Não se aplica | Não se aplica                                                                                                                                     | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Não se aplica                                                                                                                                                                                      |
| Loverro et al. (61)  | Observacional prospectiva | 12 homens trans | THT preliminar com 100 mg de enantato de testosterona ao longo de um período de $5,8 \pm 3,8$ meses a cada 2 semanas e depois aumentada para 200 e 250 mg a cada 2 e 3 semanas. Exposição foi por período de $31,9 \pm 14,3$ meses | Sem controle  | Determinar o tipo de alterações histológicas e de receptores de esteroides no endométrio e miométrio de homens trans recebendo THT a longo prazo. | <p>Endométrio ativo em 10 (83,3%) casos, todos com ovários multifoliculares, e secretivo em 2 (16,7%), com corpo lúteo presente.</p> <p>Miométrios fibroides ou hipertróficos em 7 (58%) dos usuários acompanhados. Em média, a expressão do receptor de estrógeno, progesterona e androgênio em células epiteliais do endométrio estava 54%, 59% e 24% respectivamente.</p> <p>Miométrio teve a menor expressão de receptores de estrogênio (17%), mas a maior expressão de progesterona (68%) e receptores de andrógenos (69%).</p> | Nossos dados sugerem que a administração de THT a longo prazo durante a idade reprodutiva induz um endométrio pouco proliferativo ativo, associado a algumas alterações miometriais hipertróficas. |

| Autor e data             | Desenho                | População        | Exposição/<br>Intervenção | Controle      | Objetivo                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|------------------------|------------------|---------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| McFarlane<br>et al. (62) | Revisão<br>sistemática | Não se<br>aplica | Não se aplica             | Não se aplica | avaliar o risco da THT<br>no desenvolvimento de<br>tumores em<br>transgêneros | Estudos de coorte retrospectivos sugerem que não há aumento no risco de desenvolvimento de tumor em indivíduos transgêneros recebendo THT em comparação com a população geral. Notavelmente, as idades médias das coortes eram jovens e foram tratadas com THT por durações insuficientes para avaliar o risco de tumor. Relatos de casos levantam potenciais associações entre estradiol em altas doses e terapia antiandrogênica com prolactinoma e meningioma, respectivamente. | Embora teoricamente plausível, não há estudos bem delineados com duração suficiente para sugerir que a THT aumenta o risco de desenvolvimento de tumor hormônio-dependente. Até que evidências mais conclusivas estejam disponíveis, a dose mínima de terapia hormonal para atingir a masculinização ou feminização é uma abordagem sensata. |

| Autor e data           | Desenho        | População                                    | Exposição/Intervenção                                                                                           | Controle                                                                                             | Objetivo                                                                                                                                                                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Conclusão                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meriggiola et al. (63) | Ensaio Clínico | 15 homens trans com idade entre 18 e 45 anos | 5 homens trans receberam testosterona, 5 testosterona e dutasterida, e 5 testosterona e letrozol por 54 semanas | Antes e depois da exposição a testosterona, testosterona com dutasterida e testosterona com letrozol | Investigar os efeitos a longo prazo do tratamento com testosterona sobre o metabolismo ósseo, composição corporal e perfil lipídico e relação entre os efeitos observados e os níveis circulantes de testosterona, estradiol e diidrotestosterona. | Os grupos de testosterona e testosterona com dutasterida tiveram boa tolerância sem efeitos adversos, além de ajuste hormonal bem-sucedido. O grupo de testosterona e letrozol apresentou queda da densidade mineral óssea média de 0,9 g/cm <sup>2</sup> e globulina ligadora de hormônios sexuais. O grupo tratado com dutasterida não apresentou aumento da massa magra. As injeções foram bem toleradas e apenas 2 (13,3% do total de usuários tratados (ambos do grupo letrozol) apresentaram acne severa, porém continuaram a receber tratamento. | Este estudo confirmou que testosterona é segura para homens trans, além de indicar que estradiol é importante no metabolismo ósseo e que o diidrotestosterona pode desempenhar um papel no metabolismo muscular. |

| Autor e data             | Desenho                      | População       | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                          | Controle                                                                                     | Objetivo                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metzger e Boettger (64)  | Experimental não randomizado | 23 homens trans | Injeções subcutâneas ou intramusculares de undecanoato de testosterona e enantato de testosterona ou aplicação transdérmica com gel de testosterona. Tempo de exposição de 6 meses | Dados de um grupo de homens trans antes e depois da exposição comparados com 27 mulheres cis | Avaliar o impacto do THT nos traços de personalidade não patológicos estáveis | Foram encontradas maiores mudanças no teste Big Five nos primeiros três meses. Os efeitos de interação mostraram uma diminuição significativa na dimensão Neuroticismo ( $p < 0,01$ ) - com o declínio mais relevante na sua faceta Depressão e aumento da Extroversão ( $p < 0,001$ ) na faceta Assertividade ( $p < 0,01$ ) e Acolhimento ( $p < 0,01$ ). Não houve mudança no grupo controle. Tais traços são relacionados com uma redução geral estresse interpessoal e um aumento nos traços de interação social e no bem-estar pessoal, além de reduzir traços relacionados a agressividade. | Ocorreu uma diminuição geral nos traços relacionados ao estresse interpessoal e um aumento substancial nos traços aprimorados de interação social e no bem-estar pessoal. Além de reduzir as preocupações de homens trans e seus parceiros em relação ao aumento da agressividade. |
| Moreno-Pérez et al. (25) | Consenso                     | Não se aplica   | Não se aplica                                                                                                                                                                      | Não se aplica                                                                                | Não se aplica                                                                 | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Autor e data        | Desenho                   | População       | Exposição/Intervenção                                       | Controle                                         | Objetivo                                                                                                                                                                        | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mueller et al. (65) | Observacional prospectivo | 35 homens trans | undecanoato de testosterona de ação prolongada por 12 meses | Dados de um único grupo antes e após a exposição | Relatar os efeitos da administração de undecanoato de testosterona nas alterações hormonais, clínicas, mortalidade, morbidade e segurança durante o primeiro ano de tratamento. | Ocorreu redução em LH, prolactina, lipoproteína de alta densidade, SHBG e espessura endometrial. Ocorreu aumento significativo de hemoglobina, níveis de hematócrito, triglicerídeos, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica, testosterona total e andrógenos calculados. Dois (5,7%) casos de hipertensão e 5 (14,3%) cinco casos de acne problemáticos. Sem registro de mortes, aumento de agressão ou hostilidade, apneia do sono ou patologia ovariana. Aumento da libido foi relatado. | Uso de undecanoato de testosterona de ação prolongada em homens trans pode ser uma opção viável e segura para o aumento de testosterona. A monitorização da pressão arterial não deve ser ignorada para identificar usuários suscetíveis ao desenvolvimento de hipertensão arterial. |

| Autor e data                     | Desenho                   | População                                           | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                | Controle                                         | Objetivo                                                                                                                                                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nguyen et al. (66)               | Revisão sistemática       | Inúmeros estudos diferentes, com público diferente. | Não se aplica                                                                                                                                                                                                            | Não se aplica                                    | Buscar a literatura sobre diferenças sexuais a partir da identidade de gênero, abordar a falta de informação sobre a população transgêneros e não-binários, e considerar os efeitos de longo prazo do THT na saúde do cérebro, em especial a função executiva. | O estudo mostra que existem alguns dados conflitantes em relação às modificações provenientes da hormonoterapia, em alguns casos existem homens trans que apresentam regiões do cérebro semelhante ao de mulheres cis gêneros, enquanto outras indicam que após o uso de hormonoterapia as regiões tendem a se aparentar mais com a de homens cis gêneros. | A segurança e a eficácia do THT no que diz respeito à melhoria do bem-estar psicológico é encorajadora, particularmente para mulheres transexuais. No entanto, essa literatura é muito limitada por estudos com amostras pequenas e extensas variações na metodologia (ou seja, idade em que o THT foi iniciado, duração do tratamento, regime farmacológico, documentação dos níveis hormonais pós THT). |
| Nota et al. (67) <sup>23</sup> a | Observacional prospectivo | 55 homens                                           | Ésteres de testosterona intramuscular com 250 mg a cada 2-3 semanas ou 1.000 mg de undecanoato de testosterona uma vez a cada 12 semanas ou transdermicamente com 50 mg de gel de testosterona diariamente por 12 meses. | Dados de um único grupo antes e após a exposição | O objetivo do estudo foi examinar os efeitos de curto e longo prazo da THT nos níveis de prolactina em pessoas transgênero.                                                                                                                                    | Prolactina encontrou uma redução modesta no homem trans. A análise prospectiva de 55 homens trans, a queda foi de 25% (Intervalo de confiança 95%: -33%, -12%).                                                                                                                                                                                            | Foi demonstrado que níveis de prolactina reduzem consistentemente durante a THT do homem trans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Autor e data                     | Desenho                     | População                                   | Exposição/Intervenção                                                                                                                                                                                                                                              | Controle                                                                           | Objetivo                                                                                                                               | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Conclusão                                                                                                                                             |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nota et al. (67) <sup>23</sup> b | Observacional retrospectivo | 25                                          | Mesmo que estudo prospectivo                                                                                                                                                                                                                                       | Dados de um único grupo antes e após a exposição                                   | --                                                                                                                                     | A queda da prolactina em 25 homens trans submetidos a gonadectomia foi de -39%; Intervalo de confiança 95%: -51%, -20%.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | --                                                                                                                                                    |
| Oliphant et al. (68)             | Consenso                    | Não se aplica                               | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                      | Não se aplica                                                                      | Não se aplica                                                                                                                          | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                       |
| Pelusi et al. (69)               | Estudo clínico              | 45 homens trans com idade entre 27.9 e 33.9 | 15 usuários em uso de enantato de testosterona 100mg/10dias IM<br>15 usuários em uso de Testosterona 50mg/dia, toda noite entre 20-22h gel<br>15 usuários em uso de undecanoato de testosterona 1000mg em 0 e 6, e então 12/12, IM<br>Acompanhamento de 54 semanas | Dados de antes e após a exposição e comparação entre os três grupos de tratamento. | Avaliar os efeitos de três diferentes formulações de testosterona no peso e composição corporal e nos parâmetros metabólicos e ósseos. | Em indivíduos de todos os três grupos, os níveis médios de testosterona no soro aumentaram significativamente, atingindo o intervalo masculino normal nas semanas 30 e 54 do tratamento. Os níveis séricos médios de testosterona não diferiram entre os três grupos em nenhum momento. Os níveis de SHBG diminuíram significativamente em todos os indivíduos sem diferença significativa entre os três grupos. Os níveis de SHBG estavam abaixo da faixa masculina. O tempo para amenorreia não teve diferença não significativo entre os três grupos. | A administração de testosterona por um ano em homens transexuais parece ser muito segura, sem diferenças entre as formulações de testosterona usadas. |

| Autor e data       | Desenho                   | População                                                               | Exposição/<br>Intervenção                                                                     | Controle       | Objetivo                                                                                                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Conclusão                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| De Roo et al. (70) | Observacional prospectivo | Total: 6<br>3 usuários oncológicos<br>3 usuários doaram tecido ovariano | 1Undecanoato de testosterona 1000mg a cada 12 semanas por 80,72 ± 32,24 semanas Intramuscular | 3 mulheres cis | Descrevem os parâmetros texturais do córtex ovariano de homens transgêneros em comparação com os parâmetros texturais do córtex oriundos de usuários oncológicas do sexo feminino. | A parte superficial dos fragmentos do córtex ovariano originários de pessoas trans (fragmentos <1,4 mm; N = 10) parecia ser significativamente mais rígida em comparação com o córtex derivado de usuários oncológicos. A análise revelou uma rigidez significativamente diferente entre o córtex dos indivíduos oncológicos e homens trans, o que confirma que as propriedades físicas do córtex ovariano se modificam por meio da ação de testosterona, exceto uma área, a parte externa do córtex. | Descrevemos objetivamente um aumento da rigidez cortical na parte mais externa do córtex ovariano após administração prolongada de testosterona em homens transgêneros em comparação com o córtex ovariano de usuários oncológicos. |

| Autor e data        | Desenho              | População        | Exposição/Intervenção                                                   | Controle                                                                                    | Objetivo                                                                                                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|----------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SoRelle et al. (71) | Coorte retrospectiva | 119 homens trans | Testosterona não especificada. Tempo de exposição maior que de 6 meses. | Dados de um grupo de homens trans ante e após a exposição comparados com 183 mulheres trans | Reunir valores laboratoriais de uma grande e diversificada população trans em THT e observar como seus valores laboratoriais mudaram após o início do THT. | Todos os parâmetros estiveram na faixa fisiológica esperada ou do homem cis ou da mulher cis. As alterações mais significativas foram observadas na contagem de hemácias, concentração de hemoglobina, hematócrito e níveis de creatinina após 6 meses, sendo que os valores se elevaram no homem trans reduziram na mulher trans ( $P < 0,005$ ; índice $d < 0,6$ ). Fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase também aumentaram no homem trans; no entanto, o tamanho do efeito foi pequeno (índice $d < 0,5$ ). Não foram encontradas variações dignas de nota nos valores antropométricos de peso corporal, pulso, pressão arterial sistólica e diastólica. | Mudanças ocorrem em vários parâmetros laboratoriais comuns para usuários em THT. Alguns valores laboratoriais mudaram para corresponder à identidade de gênero, enquanto outros permaneceram inalterados ou foram intermediários em relação aos valores basais. |

| Autor e data        | Desenho              | População       | Exposição/<br>Intervenção                                                                   | Controle       | Objetivo                                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Conclusão                                                                                                           |
|---------------------|----------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spratt et al. (72)  | Coorte retrospectiva | 63 homens trans | cipionato ou enantato de testosterona subcutâneo, dose inicial de 50mg semanal por 12 meses | Antes e depois | Avaliar se a administração subcutânea de testosterona é uma alternativa segura e eficaz a intramuscular.           | Níveis séricos desejados em todos os 63 usuários. 9 (14%) relataram reações locais menores e transientes. 37 (59%) relataram acne, sendo que 2 (3%) precisou de intervenção de dermatologista. 22 usuários que utilizavam testosterona intramuscular todos preferiram subcutânea, 2 (9%) expressaram uma pequena preferência e 20 (91%) uma preferência marcante.                                                                                                        | Injeções subcutâneas de testosterona são uma alternativa eficaz, segura e bem aceita se comparadas a intramuscular. |
| T'Sjoen et al. (73) | Guideline            | Não se aplica   | Não se aplica                                                                               | Não se aplica  | Fornecer uma revisão crítica da literatura publicada sobre o THT e monitoramento de longo prazo para transgêneros. | A morbidade e o risco cardiovascular com THT permanecem inalterados entre homens transgêneros e pouco claros entre mulheres transgêneros. Malignidades relacionadas a esteroides sexuais podem ocorrer, mas são raras. Descobriu-se que problemas de saúde mental, como depressão e ansiedade, reduzem consideravelmente após o tratamento hormonal. Estudos futuros devem ter como objetivo explorar o resultado a longo prazo do tratamento hormonal em pessoas trans. | Não se aplica                                                                                                       |

| Autor e data         | Desenho                | População                          | Exposição/<br>Intervenção | Controle      | Objetivo                                                                                                                                                                                                                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Velho et al.<br>(74) | Revisão<br>Sistemática | Variou de 12<br>a 97<br>indivíduos | Não se aplica             | Não se aplica | Resumir as informações disponíveis sobre os efeitos da administração de testosterona em variáveis clínicas e metabólicas de homens transgêneros, especialmente índice de massa corporal (IMC), pressão arterial e perfis hematológicos e metabólicos. | Há um certo consenso no perfil de segurança da administração por curto período de tempo de testosterona nos homens trans – os dados foram inconclusivos em relação a mudanças do perfil lipídicos e nível de pressão arterial devido a problemas metodológicos – Não houve mudança na massa muscular após um ano de tratamento com testosterona .Colesterol (HDL e LDL)- Foram considerados desfavoráveis quanto ao perfil lipídico as diversas formulações de testosterona↑ hematócrito e hemoglobina e que pode significar em homens trans idosos uma maior probabilidade de complicações cardiovasculares. Enzimas hepáticas – AST e ALT – se mantiveram normais ou o aumento foi considerado clinicamente irrelevante. Mudança da pressão arterial- foi considerado clinicamente irrelevante na maioria dos estudos. A monitorização das enzimas hepáticas deve ser feita naqueles que apresentam outras condições patológicas, obesidade, dislipidemia e resistência à insulina associado ao diabetes tipo 2. | Em conclusão, a presente revisão mostrou que a administração de testosterona exógena a homens transgêneros foi associada a aumentos modestos no IMC, hemoglobina/hematócrito e LDL-colesterol e diminuições no HDL-colesterol. Resultados menos consistentes foram observados para valores de pressão arterial, colesterol total, triglicerídeos e enzimas hepáticas. |

| Autor e data        | Desenho                   | População        | Exposição/Intervenção                                                                                                                                                        | Controle                                         | Objetivo                                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------|---------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vita et al. (33)    | Coorte retrospectivo      | 11 homens trans  | O enantato de testosterona administrado a cada 2-4 semanas. Tempo de tratamento de 25.5±13.5 [média de 24] meses                                                             | Dados de um único grupo antes e após a exposição | Aqui relatamos os efeitos hormonais e metabólicos da THT observados em usuários transgêneros. | Foi encontrado elevação da testosterona total, contagem de glóbulos vermelhos, hemoglobina, hematócrito, creatinina, $\gamma$ -glutamyl transferase e fosfatase alcalina, acompanhados de redução da glicose plasmática em jejum. Apenas um (9%) usuário apresentou eritrocitose que levou ao ajuste de dose da testosterona. Foi encontrada correlação positiva da testosterona total com a creatinina e fosfatase alcalina.                                                                                                                         | Os dados estão parcialmente alinhados com outros estudos sobre o impacto do THT nos parâmetros hormonais e metabólicos em pessoas transgênero. As alterações metabólicas parecem, em geral, modestas, confirmando a segurança do THT.                                            |
| Wiepjes et al. (28) | Observacional prospectivo | 119 homens trans | Gel de testosterona 50 mg/dia, ésteres de testosterona intramuscular 250 mg/2 semanas ou undecanoato de testosterona intramuscular 1000mg/12 semanas. Exposição por 12 meses | Dados de um único grupo antes e após a exposição | Investigar se THT influencia a densidade mineral óssea durante o primeiro ano de tratamento.  | Em homens trans, a densidade mineral óssea de quadril total teve aumento (+1,04%, Intervalo de confiança 95% 0,64 a 1,44%, $p < 0,001$ ). Não foram observadas alterações na cabeça do fêmur (-0,46%, 95%, intervalo de confiança -1,07 a 0,16%, $p = 0,144$ ). O aumento da densidade na coluna lombar foi maior em homens trans com idade inferior a 50 anos (+4,32%, Intervalo de confiança 95% 2,28 a 6,36%, $p = 0,001$ ) em comparação com homens trans com idade $< 50$ anos (+0,68%, Intervalo de confiança 95%: 0,19 a 1,17%, $p = 0,007$ ). | Em homens trans na pós-menopausa, a densidade mineral óssea da coluna lombar aumentou mais do que em homens trans mais jovens, o que pode levar à hipótese de que o aumento da densidade mineral óssea em homens trans é resultado da aromatização da testosterona em estradiol. |

| Autor e data       | Desenho        | População                                    | Exposição/Intervenção                                                        | Controle       | Objetivo                                                                             | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Conclusão |
|--------------------|----------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Wilson et al. (75) | Ensaio Clínico | 14 homens trans com idade superior a 19 anos | cipionato ou enantato de testosterona subcutâneo administrados por 8 semanas | Antes e depois | Comparar a tolerabilidade de testosterona subcutâneo em relação à via intramuscular. | <p>Não foi significativamente diferente a concentração plasmática durante o regime subcutâneo.</p> <p>Entre os 10 usuários que responderam o questionário semanal, 10 (100%) indicaram que a substituição pela via subcutânea foi mais tolerável, com menor ansiedade pré-injeção e dor durante e após a injeção.</p> <p>Não houve relato de alteração significativa de humor, libido, sono e acne.</p> <p>Um (7%) usuário relatou redução na irritabilidade após aderir a via subcutânea.</p> <p>Todos os 14 usuários preferiram a via subcutânea.</p> |           |

\* Para estudos observacionais, adotou-se a metodologia de Newcastle Ottawa; para ensaios clínicos randomizados, a ferramenta de Risco de Viés da Cochrane; para revisões sistemáticas e meta-análises, Amstar II; para guidelines, AGREE II.

**Quadro 9** - Sumarização das avaliações dos critérios de inclusão e exclusão da terapia transexualizadora.

| Estudo             | Critério de Inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Critério de Exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Godano et al. (24) | <p>Antes de iniciar a terapia endócrina de redefinição sexual, o indivíduo deve ser avaliado por um profissional de saúde mental com expertise em psicologia sexual.</p> <p>Período de avaliação diagnóstica de acordo com sua idade e condições de vida, em concordância com os Padrões de Cuidado do ONIG.</p> <p>Idade maior que 18 anos;</p> <p>Capacidade de dar consentimento informado por escrito;</p> <p>Exclusão de condições intersexuais;</p> <p>Avaliação diagnóstica preliminar no contexto psiquiátrico-psicológico para a emissão do laudo confirmando o diagnóstico de disforia de gênero de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (4a. Revisão de Texto) (DSM IV TR)</p> <p>Capacidade de terapia hormonal transexualizadora, mesmo para aqueles que já começaram de forma autônoma a experiência da vida real.</p> <p>Ser informado dos efeitos e riscos."</p> <p><b>Critérios para verificação de prontidão para início da terapia hormonal transexualizadora:</b></p> <p>Consolidação da identidade de gênero durante a avaliação psiquiátrica-psicológica anterior;</p> <p>Estabilidade mental ou melhora dos problemas psicossociais prévios (dependência, sociopatias, neurose, etc.);</p> <p>Boa / melhor saúde geral e estilos de vida (tabagismo, dieta, hipertensão, diabetes, etc.);</p> <p>Possibilidade de tomar hormônios de forma responsável, incluindo o conhecimento do que os hormônios podem e não podem fazer e seus riscos.</p> <p>Aceitação das prescrições endocrinológicas (medicamentos, dosagens e mudanças no estilo de vida) e cumprimento das verificações e exames prescritos.</p> <p>*A presença de um distúrbio de identidade de gênero na síndrome de Klinefelter, síndrome dos ovários policísticos ou hiperplasia adrenal congênita não contraindica a THT."</p> | <p>Contraindicações absolutas: doenças graves, doenças endócrino-metabólicas, afecções oncológicas ativas e meningiomas tratados;</p> <p>Contraindicações relativas: doenças internas (Hipertensão arterial sistêmica, condições trombofílicas, doença hepática etc), algumas doenças endócrino metabólicas (Diabetes <i>Mellitus</i>, dislipidemia), câncer prévio, fumo, alterações severas no sono"</p> |



| Estudo                   | Critério de Inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Critério de Exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moreno-Pérez et al. (25) | <p>"1. Um relatório favorável da avaliação diagnóstica pelo profissional de saúde mental de acordo com os critérios do DSM-IV ou CID-10.</p> <p>2. Documentação de experiência de vida real por pelo menos três meses ou conclusão de um período de psicoterapia especificado pelo profissional de saúde mental da equipe após a avaliação inicial (normalmente de pelo menos três meses).</p> <p>3. O entendimento do indivíduo sobre as diferentes opções terapêuticas, incluindo seus benefícios (expectativas reais) e riscos para a saúde, a seleção da opção mais adequada, o compromisso do indivíduo em cumprir o monitoramento psicológico e endócrino estabelecido.</p> <p>Outros critérios exigidos por cada unidade de disforia de gênero geralmente incluem idade acima de 18 anos"</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>transexualismo secundário devido a hiperplasia adrenal congênita, tumor virilizante, resistência a andrógenos, doença cromossômica, agenesia testicular ou hipogonadismo de qualquer tipo</p> <p>Doença hepática ativa, insuficiência renal, doença cardíaca isquêmica, hipertrigliceridemia grave, obesidade mórbida, diabetes mellitus mal controlada</p> <p>ser informado e aconselhado sobre as opções de fertilidade,</p> |
| Hembree et al. (26)      | <p><b>"São elegíveis ao THT adultos que:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- preenchem critério de disforia de gênero ou transsexualismo de acordo com DSM-IV-TR ou CID-10."</li> <li>- não sofrem de comorbidade psiquiátrica que interfere no diagnóstico ou no acompanhamento do indivíduo.</li> <li>- tenham experienciado experiência real de vida documentada de pelo menos 3 meses OU passado por um período de psicoterapia (duração especificada pelo profissional de saúde mental após a avaliação inicial, usualmente por no mínimo 3 meses)</li> <li>- demonstrem conhecimento e compreensão dos desfechos esperados com o tratamento hormonal, assim como os benefícios e riscos médicos e sociais;</li> </ul> <p><b>São considerados aptos (prontidão), os adultos que:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- houve uma consolidação adicional da identidade de gênero durante a experiência real de vida ou psicoterapia;</li> <li>- realizou alguns processos de domínio de outros problemas identificados que levaram à melhoria ou à manutenção de um saúde mental estável.</li> <li>- é provável que faça uso da terapia hormonal de forma responsável.</li> </ul> <p>É recomendado que as condições médicas que podem ser exacerbadas pela depleção hormonal ou pelo tratamento hormonal entre os sexos sejam avaliadas e abordadas antes do início do tratamento.</p> | <p>Risco muito alto de resultados adversos sérios</p> <p>Câncer de mama ou uterino</p> <p>Eritrocitose (hematócrito 50%)</p> <p>Moderado a alto risco de resultados adversos</p> <p>Disfunção hepática grave (transaminases 3 limite superior do normal)"</p>                                                                                                                                                                     |



| Estudo               | Critério de Inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Critério de Exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hembree et al. (6)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disforia de gênero persistente e bem documentada / incongruência de gênero;</li> <li>- Preocupações com a saúde mental, se presentes, devem ser razoavelmente bem controladas.</li> <li>- Capacidade de tomar uma decisão plenamente informada e consentir no tratamento;</li> <li>- A maioria em um determinado país.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                      | <p>Exemplos de condições com características semelhantes são o transtorno dismórfico corporal, o transtorno da integridade da identidade corporal (uma condição na qual os indivíduos têm a sensação de que sua configuração anatômica como pessoa sadia é errada ou inadequada) (66) ou certas formas de eunuchismo (em que uma pessoa está preocupada ou se envolve em castração e/ou penectomia por razões que não são relacionadas à identidade de gênero).</p> <p>Muito alto risco de resultados adversos: Eritrocitose (hematócrito 50%).</p> <p>Risco moderado de resultados adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunção hepática grave (transaminases, Triplo limite superior do normal);</li> <li>- Doença arterial coronariana;</li> <li>- Doença cerebrovascular;</li> <li>- Hipertensão;</li> <li>- Câncer de mama ou útero.</li> </ul> |
| Lapinski et al. (60) | <p>Ao cuidar de indivíduos transexuais, o médico deve aconselhar sobre os riscos da terapia com hormônio do sexo cruzado, especialmente antes do início da terapia e em cada consulta subsequente, pesando os riscos e benefícios para orientar a tomada de decisão terapêutica. É fundamental considerar os riscos no contexto da história familiar e das comorbidades médicas.</p> <p>A terapia hormonal não supervisionada não é recomendada<sup>24</sup> e os médicos devem perguntar aos indivíduos sobre qualquer histórico de uso prévio de hormônios sem a supervisão de um médico.</p> | <p>Em homens transexuais, o uso de testosterona acarreta um risco muito alto de eritrocitose (hematócrito &gt; 50%) e risco moderado de disfunção hepática grave (transaminases &gt; 3 vezes o limite superior do normal). O risco de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e hipertensão aumenta para o de um homem cis gênero.</p> <p>Também pode haver um risco aumentado de câncer de mama e / ou útero.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Estudo               | Critério de Inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Critério de Exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oliphant et al. (68) | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Disforia de gênero persistente e bem documentada.</li> <li>– Capacidade de tomar uma decisão totalmente informada e consentir com o tratamento.</li> <li>– Maioridade.</li> <li>– Se houver problemas médicos ou mentais significativos, eles devem ser razoavelmente bem controlados.</li> </ul> <p><b>Condições de cautela no emprego da THT</b></p> <p>Fumante atual ou recente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, fibrilação atrial;</li> <li>– história ou história familiar de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda (TVP);</li> <li>– fatores de risco cardiovascular - Índice de massa corporal (IMC) &gt; 30, hiperlipidemia, hipertensão;</li> <li>– enxaqueca;</li> <li>– história de cânceres sensíveis a hormônios, por exemplo, mama, próstata, útero, testículo;</li> <li>– possíveis interações medicamentosas;</li> <li>– apneia do sono;</li> <li>– variações de sexo para algumas pessoas intersex.</li> </ul> | <p>É contra-indicado na gravidez; sempre discuta se há necessidade de contracepção.</p> <p>Cautela</p> <p>Policitemia - Se grave, risco de evento trombótico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– perfil lipídico adverso;</li> <li>– mudanças de humor e libido;</li> <li>– apneia obstrutiva do sono.</li> </ul> <p>Risco pequeno de disfunção hepática, resistência à insulina, doença cardiovascular, hiperplasia endometrial e osteoporose.</p> |
| Cheung et al. (46)   | <p>Antes do tratamento hormonal, sugerimos que os indivíduos devem compreender as mudanças físicas esperadas e o curso temporal dos efeitos (Quadro 4), efeitos adversos potenciais (Quadro 5) e a natureza irreversível de algumas mudanças (por exemplo, redução da voz com testosterona). A maioria dos efeitos começa dentro de alguns meses, mas os efeitos máximos podem levar 2–3 anos.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Contra-indicações relativas à terapia com testosterona ou estradiol (como policitemia, trombose, doença hepática ou insuficiência cardíaca) devem ser considerados.</p> <p>Policitemia</p> <p>Acne</p> <p>Apneia do sono</p> <p>Dislipidemia (aumento dos níveis de triglicerídeos e LDL; diminuição dos níveis de HDL)</p>                                                                                                                               |

**Quadro 10** - Sumarização dos valores de referência dos exames laboratoriais utilizados nos estudos.

| Exame Laboratorial                | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hematócrito ou hemoglobina</b> | <p>Valor de referência enantato de testosterona – Hb (mg/ml) -basal média – 12,6 e basal desvio padrão – 12,0-13,2, testosterona gel – basal média – 13,5 e basal desvio padrão 12,9-14,0, undecanoato de testosterona – valor basal médio – 13,3 e desvio padrão – 12,7-13,8. (69)</p> <p>Valor de referência – enantato de testosterona – Hct (%) - valor basal médio – 38,4 e desvio padrão -36,8-39,9, testosterona gel – valor basal – 40,6 e desvio padrão 39,1-42,2 e undecanoato de testosterona – valor basal médio – 39,1 e desvio padrão – 37,7-40,5. (69)</p> <p>Valor de referência – undecanoato testosterona IM – Hb (g/dL) - valor basal médio – 13,17 e desvio padrão 1,35, hematócrito (%) - valor basal – 41,5 e desvio padrão – 3,33. (65)</p> <p>Valor de referência – undecanoato testosterona IM – Hb (g/dL) - valor basal médio – 13,17 e desvio padrão 1,35, hematócrito (%) - valor basal – 39,9 e desvio padrão – 2,3. (61)</p> <p>Valor de referência – undecanoato testosterona IM – Hb (g/dL) - valor basal médio – 13,6 e desvio padrão 1,2, hematócrito (%) - valor basal – 41 e desvio padrão – 4. (61)</p> <p>Terapia com testosterona e aumento da Hb (variação, + 4,9% à 12,5%) e Hematócrito (variação, + 4,4 à 17,6), no primeiro ano de tratamento, que se estabiliza em seguida. Em uso de testosterona em gel um menor aumento dos níveis de Hb (+4%) e hematócrito (+2%), em comparação com a testosterona injetável (fiquei na dúvida se o primeiro caso é a testosterona injetável). (73)</p> <p>Testosterona aumentou a contagem de glóbulos vermelhos, concentração de hemoglobina e hematócrito (P 0,0001; d1), redução dos níveis de plaquetas (P 0,002). Nível de hemoglobina: 15.6 (81)b [12.4–18.2] g/dL, hematocrito: 46.7 (80)b [38.0–53.0]%, e plaquetas: 268 (80) [157–445]10<sup>3</sup>/μL. (71)</p> <p>Valor médio de hemoglobina foi de 12,8g/dL, e faixa de variação foi de 11,3-14,3 e o valor de referência foi 12,8-17,4 mg/dL, para o hematócrito valor médio de 39%, e a faixa de variação de 35-43%, a contagem de plaquetas teve como valor médio 181K/μl, e faixa de variação de 166-196 K/μl. (57)</p> <p>O nível de hemoglobina foi aumentado, sendo o valor médio de referência de 12,7 com intervalo de variação de 12,4-13,5 g/dL, e após 6 meses de tratamento o valor médio foi 14,4 e o intervalo de variação de 13,4 - 15,2g/dL, e após doze meses o valor médio foi 15 e o intervalo de variação de 14,4-15,5 g/dL. Para os valores de hematócrito, o valor médio de referência foi 39, com intervalo de variação de 37-41%, após seis meses o valor médio foi 39, com intervalo de variação de 37-41%, e aos doze meses o valor médio era de 44, com intervalo de variação de 41,7-46%. (18)</p> |

Continuação

| Exame Laboratorial                                                                       | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hematócrito ou hemoglobina</b>                                                        | <p>Níveis do hematócrito em % para testosterona undecanoato: basal (39.7±2.5), após 1 (45.1±3.6), após 2 anos (44.1±5.5), após 3 anos (44.0±3.9), após 4 anos (44.9±4.4) e após 5 anos (44.9±3.6), valores para testosterona enantato: basal (39.3±3.0), após 1 (43.8±3.6), após 2 anos (44.3±3.5), após 3 anos (44.3±0.8), após 4 anos (42.9±1.7) e após 5 anos (44.9±2.2).</p> <p>Níveis de hemoglobina em g/L para testosterona undecanoato: basal (13.3±0.9), após 1 (15.0±1.1), após 2 anos (14.9±1.7), após 3 anos (14.8±1.3), após 4 anos (15.1±1.5) e após 5 anos (15.2±1.3) valores para testosterona enantato: basal (13.1±1.4), após 1 (14.7±1.2), após 2 anos (14.9±0.8), após 3 anos (14.9±0.7), após 4 anos (14.0±0.9) e após 5 anos (14.1±3.9). (54)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Transaminases hepáticas (TGO-AST/TGP- ALT)</b><br><b>Fosfatase alcalina e gama GT</b> | <p>Valor de referência laboratorial- ALT (U/L) – enantato de testosterona – valor basal médio – 14,5 e desvio padrão 11,5-17,6, testosterona gel -valor médio -15,2 e desvio padrão – 11,9-18,5, undecanoato de testosterona – valor médio -,12,8 e valor basal médio – 9,5-16,6.</p> <p>Valor de referência laboratorial – AST – valor basal médio – enantato de testosterona – valor basal médio -16,6 e desvio padrão – 13,7-19,5, testosterona gel – valor basal médio -20,2 e desvio padrão – 16,9-23,4, undecanoato de testosterona – valor médio – 16,9 e desvio padrão – 13,7-20,1. (69)</p> <p>Valor basal médio – 24, desvio padrão -9</p> <p><b>FOSFATASE ALCALINA</b></p> <p>Valor de referência – valor basal médio – enantato de testosterona IM – valor médio basal – 17,3 e desvio padrão – 11,3-23,4, testosterona gel – valor basal médio – 14,4 e desvio padrão – 10,7-18,1, undecanoato de testosterona IM – valor basal médio -13,4 e desvio padrão – 10,5 – 16,3. (69)</p> <p>As atividades de alanina aminotransferase aumentaram com o uso de testosterona, ASP: 23 (85)c [13–64] e, IU/L e ALT: 23 (85)a [10–64] IU/L. (71)</p> <p>O valor base de ALY médio era de 16 e o intervalo de variação foi 13-23 ui/L, após três meses de tratamento o valor médio foi de 20 e o intervalo de variação foi de 13-23. O valor base de AST médio era de 21 e o intervalo de variação foi de 18-23 ui/L, e após três meses de tratamento o valor médio foi de 21 e o intervalo de variação de 19-26 ui/L. (45)</p> |

| Exame Laboratorial                                                   | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Glicose (mg/dL),<br/>insulina (mcu/mL),<br/>HOMA- IR</b>          | <p>Valor de referência do laboratório – enantato de testosterona - Glicose (mg/dL)- valor basal médio – 87,3, desvio padrão – 82,2-92,4, insulina (mcu/mL)- valor basal médio – 6,04 e desvio padrão 4,88-7,18, HOMA- IR- valor basal médio -1,26 e desvio padrão -1,03-1,49. (69)</p> <p>- testosterona gel - Glicose (mg/dL) - valor basal médio – 84,0, desvio padrão – 78,7-89,3, insulina (mcu/mL) valor basal médio – 5,71 e desvio padrão 4,44-6,98 HOMA- IR- valor basal médio -1,12 e desvio padrão -0,87-1,37.</p> <p>O valor inicial de glicose médio foi de 86, com intervalo de variação de 83-95 mg/dL, após seis meses o valor médio manteve-se em 86, e o intervalo de variação foi de 79-95, e após doze meses o valor médio manteve-se e o intervalo de variação foi de 83-90mg/dL. (18)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Perfil lipídico –<br/>Triglicérides,<br/>colesterol, HDL, LDL</b> | <p>Valor de referência – undecanoato de testosterona IM – TG (triglicerídeo) (mg/dL)- valor basal – 122,14 e desvio padrão 54,67, colesterol (mg/dL) – valor basal – 187,26 e desvio padrão 45,65, HDL(mg/dL)- valor basal 59 e desvio padrão 10,88, LDL (mg/dL) – valor basal – 126,6 e desvio padrão 35,27. (65)</p> <p>Valor de referência- undecanoato de testosterona IM – TG (mg/dL) - valor basal 88 e desvio padrão 14, colesterol (mg/dL) – valor basal 218 e desvio padrão 47, LDL (mg/dl)-139 e desvio padrão 48, HDL (mg/dL) -valor basal médio – 50 e desvio padrão 11. (59)</p> <p>Valor de referência – cipionato de testosterona – colesterol (mg/dL) – valor basal médio 177 e desvio padrão 38, HDL (mg/dL) – valor basal médio 58 e desvio padrão 22, LDL (mg/dL) – valor basal médio 93 e desvio padrão 33. (51)</p> <p>Valor de referência – enantato de testosterona IM – Colesterol total (mg/dL) – basal – 174,4 e desvio padrão – 158,7-190,1, LDL (mg/dL) - basal 92,6 e desvio padrão 77,4-107,8; HDL (mg/mL) - basal 70,2 e desvio padrão 62,6-77,8, triglicerídeo (mg/dL) – basal -57,4 e desvio padrão – 38,1-76,7. (69)</p> <p>Valor de referência – testosterona gel – colesterol total (mg/dL) - 161,3 e desvio padrão -145,6-176,9- basal -, LDL (mg/dL)- basal -82,0 e desvio padrão -66,8-97,3, HDL (mg/dL)- basal – 67,8 e desvio padrão 60,2-75,4 e triglicerídeo (mg/dL)- basal – 60,8 e desvio padrão -40,41-81,2. (69)</p> <p>Valor de referência – undecanoato de testosterona IM – colesterol total (mg/dL) – 161,1 e desvio padrão – 148,8-177,1, LDL (mg/dL) – 83,3 e desvio padrão – 67,3- 99,3, HDL (mg/dL) – valor basal – 62,9 e desvio padrão – 52,9-70,8, triglicerídeo (mg/dL) – valor basal – 72,5 e desvio padrão – 540-90,9. (69)</p> <p>Nível de colesterol total: 179 (79) [127–258] mg/dL, LDL: 105 (79) [56–183] mg/dL, HDL: 45 (79)b [26–84] mg/dL, e triglicerídeos: 137 (79)a [39–374] mg/dL, triglicerídeos aumentados e HDL reduzido. (71)</p> |

| Exame Laboratorial                                           | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Perfil lipídico – Triglicérides, colesterol, HDL, LDL</b> | <p>Aumento dos níveis de colesterol total, sendo a média do valor de referência de 147 e o intervalo de variação de 139-170 mg/dL, após seis meses de tratamento o valor médio foi de 159, e o intervalo de variação de 139-189 mg/dL, após doze meses de tratamento o valor médio foi de 166, e o intervalo de variação de 143-186. Os valores encontrados para LDL de referência foram: valor médio de 89, com intervalo de variação de 81-112, após seis meses o valor médio foi de 104, e o intervalo de variação de 85-124 mg/dL, e após 12 meses o valor médio foi de 104, e o intervalo de variação de 93-120. Para os triglicerídeos, os valores de referência eram 62 com intervalo de variação de 53-71 mg/dL, e após doze meses de tratamento o valor médio foi 80 e o intervalo de variação de 62-115mg/dL. O valor de referência para o HDL foi 43, e o intervalo de variação foi de 35-46 mg/dL, e após 12 meses de tratamento o valor médio foi de 39, com intervalo de variação de 31-43. (18)</p>                                                                                                                                           |
| <b>Testosterona</b>                                          | <p>Valor de referência- undecanoato de testosterona &lt; 400 ng/dL, ajustar o intervalo da dose. (6)</p> <p>Valor de referência – enantato/cipionato de testosterona - 400 a 700 ng/dL a 400 ng/dL. Alternativamente, o pico pode ser o valor de referência masculino normal. (6)</p> <p><b>TESTOSTERONA TOTAL</b></p> <p>Valor de referência testosterona total – enantato de testosterona – 0,54 ng/dL – basal média e desvio padrão 0,43-0,65.</p> <p>Valor e referência da testosterona total – 0,6 basal média e desvio padrão 0,18. (61)</p> <p>Valor de referência da testosterona total – testosterona gel – basal médio 0,6 e basal desvio padrão – 0,35-0,55.</p> <p><b>TESTOSTERONA</b></p> <p>Valor de referência – undecanoato de testosterona IM – valor basal médio – 1,0 e desvio padrão – 1,1-1,3, ésteres de testosterona – 1,0 – 1,3. (42)</p> <p><b>TESTOSTERONA GEL</b></p> <p>Valor de referência – basal médio – 1,0 e desvio padrão – 1,1-1,3. (42)</p> <p>Valor de referência – basal médio – 1,3 e desvio padrão – 1,0-1,7. (28)</p> <p>Valor de referência – basal médio – testosterona ng/dL – 27 e desvio padrão – 12. (43)</p> |

| Exame Laboratorial  | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Testosterona</b> | <p>A concentração sérica da testosterona quando se administra undecanoato de testosterona parenteral deve ser mensurada exatamente antes da próxima injeção. (6)</p> <p>A concentração sérica da testosterona quando se administra enantato /cipionato de testosterona deve ser mensurada no meio do dia entre a administração de outra dose. (6)</p> <p>O nível de testosterona tópica após a administração de testosterona deve ser avaliado após a primeira semana no dia da aplicação (pelo menos duas horas após a aplicação). (6)</p> <p>O nível médio de testosterona em homens trans com câncer de mama foi menor comparado com coorte (13,2 nmol/L, intervalo 12,8-16 nmol/L, em relação a 23,3 nmol/L, com intervalo de 15,9-35,2 nmol/L). (49)</p> <p>Concentrações de testosterona de 400ng/mL. Nível de testosterona: 642 (85)b [58–1500 ng/dL. (71)</p> <p>O valor médio dos níveis de testosterona era de 4,6ng/mL e a faixa de variação foi de 0,3-10,5ng/mL. (57)</p> <p>Os níveis de referência foram baseados nos níveis biológicos do sexo masculino 9,3 à 34,6nmol/L. O valor médio dos níveis de testosterona era de 17,7 nmol/L e 19,4 nmol/L para 3 e 6 meses de tratamento, e a faixa de variação dos dois meses foi de 9,5 e 11,2. (64)</p> <p>Houvesse um aumento da testosterona no tratamento de seis meses e doze meses, sendo o valor médio de referência de 30,8 e o intervalo de variação de 22,5-46,3 ng/dL e o valor médio pós seis meses de 627,7ng/dL, com intervalo de variação de 422,6-1046 ng/dL, e após doze meses o valor médio de 741,2 e o intervalo de variação de 537,8-941,9 ng/dL. (18)</p> <p>A faixa alvo de testosterona foi de 320-1000 ng/dL ou 11,1-34,7 mol/L, variação do nível de testosterona foi de 33 à 1600 ng/dL (1,14-55,5 nmol/L. (52)</p> <p>O valor basal médio era 1,3 e o intervalo de variação foi 1-26 nmol/L, após 3 meses de tratamento o valor médio foi 28,5 e o intervalo de variação foi de 19-34 nmol/L. (45)</p> |
| <b>LH</b>           | <p>Valor de referência – LH (UI/L) - ésteres de testosterona - valor basal – 3,5 e desvio padrão- 1,1-5,0. (42)</p> <p>Valor de referência – LH (UI/L) - testosterona gel - valor basal – 3,5 e desvio padrão- 1,1-5,0. (42)</p> <p>Valor de referência – LH (UI/L) - undecanoato de testosterona - valor basal – 5,0 e desvio padrão- 4-8. (43)</p> <p>Valor de referência – LH (UI/L) - enantato de testosterona - valor basal – 7,3 e desvio padrão- 3,5-11,2. (69)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Exame Laboratorial | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LH</b>          | <p>Valor de referência – LH (UI/L) - testosterona gel - valor basal – 12,8 e desvio padrão- 6,6-39,8. (69)</p> <p>Valor de referência – LH (UI/L) - undecanoato de testosterona - valor basal – 5,8 e desvio padrão- 2,1-9,5. (69).</p> <p>Houve uma redução dos níveis de LH. Valor médio de referência de 6,7, com intervalo de variação de 4,8-9,5 UI/l, e após doze meses o valor médio foi de 4,1, com intervalo de variação de 1-6,2 ui/l. (18)</p> <p>O valor basal médio era 5,7 e o intervalo de variação foi 2,7-7,7 ui/L, após 3 meses de tratamento o valor médio foi 3,9 e o intervalo de variação foi de 0,9-61 ui/L. (45)</p>                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>FSH</b>         | <p>Valor de referência – FSH (UI/L) - ésteres de testosterona – valor basal -4,4 e desvio padrão – 3,5-5,4. (42)</p> <p>Valor de referência – FSH (UI/L) - testosterona gel – valor basal -4,4 e desvio padrão – 3,5-5,4. (42)</p> <p>Valor de referência – FSH (UI/L) - enantato de testosterona – valor basal – 6,2 e desvio padrão – 4,3-8,1. (69)</p> <p>Valor de referência – FSH (UI/L) - testosterona gel – valor basal – 6,1 e desvio padrão – 3,4-8,9. (69)</p> <p>Valor de referência – FSH (UI/L) - undecanoato de testosterona – valor basal -4,6 e desvio padrão – 2,8-6,4. (69)</p> <p>Valor inicial médio foi de 5,5, com variação de 4,4-7,5 ui/l, após seis meses o valor médio foi de 4,6 e o intervalo de variação de 3,2-6,3 e em doze meses o valor médio foi de 5,7, com intervalo de variação de 2,7-7,4 ui/l (18).</p>                                         |
| <b>Estradiol</b>   | <p>Valor de referência – estradiol (pmol/L) - ésteres de testosterona IM -valor basal 112,0 e desvio padrão – 52,0-263,0.</p> <p>Valor de referência – estradiol (pmol/L) – testosterona gel -valor basal 112,0 e desvio padrão – 52,0-263,0. (42)</p> <p>Valor de referência – estradiol (pmol/L) - testosterona gel -valor basal 169 e desvio padrão – 61-377. (28)</p> <p>Valor de referência – estradiol (pmol/L) - testosterona gel -valor basal 169 e desvio padrão – 61-377. (28)</p> <p>Valor de referência – estradiol (pmol/L) – undecanoato de testosterona -valor basal 54 e desvio padrão – 24-110. (43)</p> <p>Valor de referência – estradiol (pmol/L) – cipionato de testosterona SC -valor basal 61 e desvio padrão – 78. (51)</p> <p>Valor de referência – estradiol (pg/mL) – undecanoato de testosterona -valor basal 130,9 e desvio padrão – 92,2-169,6. (69)</p> |

| Exame Laboratorial | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estradiol</b>   | <p>Valor de referência – estradiol (pg/mL) – testosterona gel -valor basal 167,3 e desvio padrão – 124,0-210,5. (69)</p> <p>Valor de referência – estradiol (pg/mL) – enantato de testosterona IM -valor basal 102,9 e desvio padrão – 61,4-144,5. (69)</p> <p>A concentração mediana do nível de estradiol em homens trans com câncer de mama foi de 116 pmol/L (intervalo 60-191 pmol/L). (49)</p> <p>Níveis de estradiol 52 (28) [19–101] pg/mL. (71)</p> <p>Os níveis de referência foram baseados nos níveis biológicos do sexo masculino &lt; 195 pmol/L. (64)</p> <p>O valor de referência foi de 49,5 com intervalo de variação de 39,5-74 pg/mL, após seis meses o valor médio foi de 59 e o intervalo de variação de 48-101,7, e após doze meses o valor médio foi 52,5 e o intervalo de variação de 36,2-59,5 pg/mL. (18)</p> <p>O valor basal médio era 358 e o intervalo de variação foi 214-632 pmol/L, após 3 meses de tratamento o valor médio foi 186 e o intervalo de variação foi de 156-269 pmol/L. (45)</p> |

**Quadro 11** - Sumarização da periodicidade de acompanhamento de exames laboratoriais nos estudos analisados.\*

|              | 3 meses                 | 6 meses                                                                                                                                                                                          | 16 meses           | 18 meses             | 24 meses            | 30 meses                                                  |
|--------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|
| Testosterona | Metzger e Boettger (64) | Loverro et al. (61); Jacobeit et al. (59); Pelusi et al. (69)<br>SoRelle et al. (71)<br>Metzger e Boettger (64)<br>Aranda et al. (18), 201 (6 e 12 meses)<br>Gava et al. (54) (mês 0 e 12 meses) | Caanen et al. (42) | Jacobeit et al. (59) | Loverro et al. (61) | Loverro et al. (61)<br>Gava et al. (54) (após 3 e 5 anos) |

Continuação

|                                                              | 3 meses                                   | 6 meses                                                                                                                     | 16 meses           | 18 meses                                       | 24 meses               | 30 meses               |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Perfil lipídico<br>(triglicerídeos, LDL,<br>HDL, colesterol) | Oliphant et al.<br>(68) (primeiro<br>ano) | Jacobeit et al. (59); Deutsch et al.<br>(51); Pelusi et al. (69);<br>Oliphant et al. (68) (6-12 meses<br>após primeiro ano) |                    | Jacobeit et al.<br>(59);<br>Pelusi et al. (69) | Loverro et al.<br>(61) | Loverro et al.<br>(61) |
| Hemoglobina e<br>hematócrito                                 | Oliphant et al.<br>(68) (primeiro<br>ano) | Jacobeit et al. (59); Deutsch et al.<br>(51); Pelusi et al. (69);<br>Oliphant et al. (68) (6-12 meses<br>após primeiro ano) |                    |                                                | Loverro et al.<br>(61) | Loverro et al.<br>(61) |
| FSH                                                          |                                           | Pelusi et al. (69); Mueller et al.<br>(65)                                                                                  |                    |                                                |                        |                        |
| LH                                                           |                                           |                                                                                                                             | Caanen et al. (42) |                                                |                        |                        |
| Estradiol                                                    |                                           | Mueller et al. (65); Van<br>Caenegem et al. (43);<br>Pelusi et al. (69)                                                     | Caanen et al. (42) |                                                |                        |                        |
| Hemoglobina glicada                                          | Oliphant et al.<br>(68) (primeiro<br>ano) | Oliphant et al. (68) (6-12 meses<br>após primeiro ano)                                                                      |                    |                                                |                        |                        |

\* Hembree et al. (6), Lapinski et al. (60), Cheung et al. (46) e Oliphant et al. (68) recomendam avaliar os hormônios sexuais a cada três meses no primeiro ano e depois uma ou duas vezes por ano para monitorar a concentração de hormônios e desenvolvimento dos eventos adversos.

**Quadro 12** - Sumarização dos eventos adversos relatados nos estudos.

| Estudo               | N   | Tratamento                                                                                                                                                | Efeito                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mueller et al. (65)  | 35  | Undecanoato de testosterona - 1000mg a cada 3 meses                                                                                                       | Com a hormonoterapia houve uma diminuição dos níveis de LH e FSH, SHBG, HDL e da espessura do endométrio, enquanto isso se teve um aumento dos níveis de triglicerídeos, LDL, índice de massa corporal, pressão sistólica e diastólica. Também foi observado o aumento da libido e do tamanho do clitóris. |
| Fisher et al. (53)   | 140 | Testosterona (posologia não informada)                                                                                                                    | Melhora dos aspectos psicológicos, incluindo depressão e disforia de gênero social e sócio legal, além de um aumento do seio e índice de massa corporal.                                                                                                                                                   |
| Loverro et al. (61)  | 12  | 1. Enantato de testosterona - 100mg a cada 2 semanas<br>2. Enantato de testosterona - 2. 200-250 mg cada 2-3 semanas                                      | Presença de amenorreia                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Caanen et al. (42)   | 56  | undecanoato de testosterona - 1g a cada 10-14 semanas                                                                                                     | Sem efeitos adversos no estudo                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Wiepjes et al. (28)  | 199 | 1. Testosterona gel - 50mg diariamente<br>2. Esters de testosterona - 250mg a cada 2 semanas<br>3. undecanoato de testosterona - 1000mg a cada 12 semanas | Houve aumento ou diminuição da densidade mineral óssea e ganho de peso.                                                                                                                                                                                                                                    |
| Broulik et al. (40)  | 35  | 1. isobutirato de testosterona - 25mg/semana<br>2. propionato de testosterona - 250mg/cada 3 semanas<br>3. undecanoato de testosterona - 4x40mg/dia       | Aumento da média da densidade mineral óssea no geral, principalmente do colo femoral                                                                                                                                                                                                                       |
| Jacobeit et al. (59) | 17  | undecanoato de testosterona - 1000mg em 0, 6, e então de 12 em 12 semanas                                                                                 | Aumento do peso corporal e dos níveis séricos de estradiol.                                                                                                                                                                                                                                                |

Continua

Continuação

| Estudo                   | N                                          | Tratamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Efeito                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van Caenegem et al. (43) | 23                                         | 1.undecanoato de testosterona - 1000mg em 0, 6 e 18 semanas e, então a cada 12 semanas<br>2. progesterona*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Aumento dos níveis de testosterona e redução dos níveis de estrogênio e LH. Ampliação da massa muscular e força, porém uma perda de massa gorda. Marcadores de remodelamento ósseo aumentaram, como P1NP e CTX. |
| Velho et al. (74)        | variou de 12 a 97 indivíduos               | 1. Ésteres de testosterona - 250 mg/2 semanas<br>2. undecanoato de testosterona - 160–240 mg/dia<br>3. enantato de Testosterona -100 mg<br>4. propionato de testosterona - 25 mg/10 dias<br>5. undecanoato de testosterona -1000 mg/12 semanas<br>6. undecanoato de testosterona - 1000 mg/12 semanas<br>7. undecanoato de testosterona - 1000 mg/12 semanas<br>8. undecanoato de testosterona - 1000 mg/12 semanas<br>9. undecanoato de testosterona - 1000 mg/12 semanas<br>10. cipionato de Testosterona - 50 mg/2 semanas<br>11. enantato de testosterona - 125mg/2 semanas | Aumento dos níveis hematológicos de hematócrito e hemoglobina. Ampliação da pressão sistólica e diastólica                                                                                                      |
| Deutsch et al. (51)      | 34 (31 participantes completaram o estudo) | 1. cipionato de Testosterona - 200mg/ml, começando em 50 mg/semana<br>2. testosterona gel 1% - 5g/dia<br>3. testosterona patch - 4mg/dia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Presença de amenorreia e após seis meses de hormonoterapia a média basal de IMC saiu do limite superior do sobrepeso, chegando à faixa de obesidade                                                             |

Continua

Continuação

| Estudo             | N                            | Tratamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Efeito                                                                                                                                      |
|--------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Velho et al. (74)  | variou de 12 a 97 indivíduos | 12. undecanoato de testosterona - 1000 mg/12 semanas<br>13. Testosterona - 5 mg/dia<br>14. enantato de testosterona - 100 mg/10 dias<br>15.undecanoato de testosterona - 1000 mg/12 semanas<br>16. Testosterona gel - 5 mg/dia<br>17. undecanoato de testosterona - 1000 mg/12 semanas<br>18. Testosterona ge - 5 mg/dia I<br>19. cipionato de Testosterona - 50 mg/semana<br>20. testosterona patch - 4 mg/dia<br>21. undecanoato de testosterona -1000 mg/12 semanas<br>22.enantato de Testosterona - SI<br>23. testosterona - SI | Aumento dos níveis hematológicos de hematócrito e hemoglobina. Ampliação da pressão sistólica e diastólica                                  |
| Pelusi et al. (69) | 45                           | 1. enantato de testosterona (TD) - 100mg/10 dias<br>2.Testosterona (Gel) - 50mg/dia, toda noite entre 20-22h<br>3. undecanoato de testosterona (TU) - 1000mg em 0 e 6, e então 12/12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Diminuição nos níveis de glicose em jejum, TP, hemoglobina, hematócrito e níveis plasmáticos de LDL, além de uma redução nos níveis de HDL. |

Continua

Continuação

| Estudo              | N   | Tratamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Efeito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klaver et al. (27)  | 354 | 1. cipionato de testosterona - 50mg/semana<br>2. testosterona gel 1% - 5mg/dia<br>3. testosterona patch - 4mg/dia<br>4. undecanoato de testosterona -1000 mg/12 semanas<br>5. undecanoato de testosterona -1000 mg/12 semanas<br>6. Testoviron -100mg/10 dias<br>7. testosterona gel -50 mg/dia<br>8. undecanoato de testosterona -1000 mg/12 semanas<br>9. undecanoato de testosterona - 1000 mg/12 semanas<br>10. undecanoato de testosterona - 1000 mg/12 semanas<br>11. Testoviron -100mg/10 dias<br>12. Sustanon - 250mg/2 semanas<br>13. undecanoato de testosterona - 240mg/dia<br>14. Sustanon - 250mg/2 semanas | <p>Aumento do peso corporal total, ganho de massa magra e redução da massa gorda. Foi observado que nos primeiros seis meses existe um aumento do peso muscular que gera o aumento do cardiometabolismo e massa muscular, e nos meses seguintes ocorre um declínio. O aumento do peso varia com o tipo de testosterona, sendo o maior ganho de peso com o uso de enantato de testosterona, e o que apresentou uma maior perda de peso foi o propionato de testosterona + decanoato de testosterona.</p> |
| Cupisti et al. (47) | 29  | testosterona undecanoato - 1000 mg a cada 12 semanas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Foi observado uma mudança no perfil lipídico, tendo um aumento dos níveis de triglicerídeos e redução de colesterol e de HDL. Quando existia o quadro de síndrome dos ovários policísticos havia um maior índice de resistência à insulina e IMC.</p>                                                                                                                                                                                                                                                |

Continua

Continuação

| Estudo                   | N    | Tratamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Efeito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moreno-Pérez et al. (25) | NA   | NA                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Foi observado um aumento anormal da libido, acne fácil, alopecia, doença dos ovários policísticos, hiperplasia endometrial, policitemia, bilirrubina. O aparecimento de síndrome de apneia obstrutiva do sono foi relatado, e uma redução dos níveis de HDL-C.                                                                                                                                                                                                                                |
| Brown e Jones (41)       | 1579 | 1. Testosterona - SI<br>2. Estrogeno - SI<br>3. undecanoato de testosterona - 160-240 mg<br>4. undecanoato de testosterona - 1000 mg/6-12 semanas<br>5. Enantato de testosterona - 100-250 mg/1-2 semanas<br>6. Esters de testosterona - 1 ampola a cada 10-15 dias.<br>7. testosterona gel - 50-100 mg/dia | Foi observado que a incidência de câncer de mama não foi estatisticamente significativa. Existiram alguns tipos de complicações cardiovasculares, porém raras. Houve um ganho de peso, vinculado ao aumento de massa muscular e em parte ao tecido adiposo. A presença de acne foi observada, e sua recorrência variou conforme o local observado, sendo em ombros moderados, face frequente e costas leve. Observado um aumento de LDL e diminuição do HDL, e uma melhora no humor e libido. |
| Dadasovich et al. (48)   | 122  | Testosterona                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Aumento da secura genital e lacrimejamento genital, além de um aumento da libido e frequência da atividade sexual. Foi observado que uma mudança da atração sexual ocorreu, além do desenvolvimento de novos comportamentos sexuais.                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Chan et al. (44)         | 34   | O cipionato de testosterona e o enantato de testosterona são usados de forma intercambiável, com a escolha normalmente dependendo do estoque local. Injeção semanal, doses tituladas até um máximo típico de 125 mg por semana.                                                                             | Sem mudanças significativas dos níveis de hemoglobina glicada (hemoglobina glicada), triglicerídeos e LDL, porém se teve uma diminuição estatística no IMC e HDL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Continua

| Estudo              | N                                               | Tratamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Efeito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hembree et al. (26) | NA                                              | 1. testosterona patch - 2.5 a 7.5 mg/dia<br>2. undecanoato de testosterona - 160 a 240 mg/dia<br>3. Enantato de testosterona - 100 a 200 mg a cada 2 semanas<br>4. cipionato de testosterona - sequencialmente 50% por semana<br>5; undecanoato de testosterona - 1000 mg a cada 12 semanas (1000 mg inicialmente, seguida de uma injeção na 6a semana, em seguida em intervalos de 12 semanas)<br>6. testosterona gel 1% - 2,5 a 10 mg/dia<br>7. * Em caso de continuação dos sangramentos menstruais, pode-se considerar associação de agente progestágeno. | Foi relatado que a toxicidade hepática grave não é antecipada com o uso de testosterona parenteral ou transdérmica.                                                                                                                                                                                                                    |
| Nota et al. (67)    | Prospectivo<br>116 55<br>Retrospectivo<br>63 25 | 250 mg ésteres de testosterona 1x a cada 2-3 semanas OU 1g testosterona undecanoato 1x a cada 12 semanas OU 50mg testosterona em gel transdérmico mente diariamente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Os níveis de prolactina sofrem um decréscimo em homens trans em uso da hormonoterapia, sendo na fase 2 os resultados foram significativamente menores quando comparados com a fase 1 e no início do tratamento. Ao analisar a média geométrica dos níveis de estradiol não se observou alterações significativas em nenhuma das fases. |

Continuação

| Estudo                 | N   | Tratamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Efeito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hembree et al. (6)     | NA  | Testosterona parenteral:<br>- enantato de testosterona ou cipionato de testosterona - 100 a 200 mg a cada 2 semanas (IM) ou sequencialmente 50% por semana (SC)<br>- undecanoato de testosterona - 1000 mg a cada 12 semanas<br>Testosterona transdérmica:<br>- testosterona gel 1,6% - 50 a 100 mg/dia<br>- testosterona transdérmica patch - 2.5 a 7.5 mg/dia | Aumento da eritrocitose, disfunção hepática, hipertensão, ganho de peso excessivo, retenção de sal, alterações do perfil lipídico, acne excessiva ou cística e alguns tipos de alterações psicológicas adversas. Maior risco de disfunção hepática grave, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, câncer de mama ou útero. Além da avaliação de que a toxicidade hepática grave não é antecipada com o uso de testosterona parenteral ou transdérmica. |
| Grynberg et al. (58)   | 112 | enantato de testosterona - 250mg; 1x a cada 4 semanas durante 6 semanas                                                                                                                                                                                                                                                                                         | O tecido mamário sofre deposição de tecido conectivo fibroso sem aspecto de malignidade.<br>A terapia androgênica provoca alterações na estrutura ovariana que se assemelha ao ovário policístico. Os ovários estão aumentados, com uma hiperplasia no estroma, foi observado um endométrio proliferativo e uma redução significativa do tecido glandular, além de uma proliferação do tecido fibroso.                                                              |
| Meriggiola et al. (63) | 15  | 1. undecanoato de testosterona: a cada 7 - 15 dias - Grupo 1 (n = 5): 100mg;<br>2. undecanoato de testosterona + letrozol - Grupo 2 (n = 5): 100 mg + 2,5mg/dia<br>3. undecanoato de testosterona + dutasterida - Grupo 3 (n = 5): 100mg + 0,5 mg/dia                                                                                                           | Não foram relatados efeitos adversos severos, apenas alguns casos de acne no grupo testosterona com letrozole e irritações leves no local de aplicação.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Giltay et al. (55)     | 17  | Testosterona - 250mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Após quatro meses de hormonoterapia, foi observado uma alteração dos níveis de ácido homovanílico (HVA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Continua

Continuação

| Estudo                | N                                                                                 | Tratamento                                                                                                                                                                                                                                               | Efeito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| McFarlane et al. (62) | NA                                                                                | NA                                                                                                                                                                                                                                                       | Presença de alguns tipos de tumor primário após o início da terapia hormonal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Wilson et al. (75)    | 14                                                                                | 1. Cipionato de testosterona - 100 mg/ml<br>2. enantato de testosterona - 200 mg/mL                                                                                                                                                                      | Um maior aumento da tolerabilidade e aceitabilidade à via subcutânea, porém sem diferenças no humor, sono, acne e irritabilidade.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Spratt et al. (72)    | 63 homens trans                                                                   | 1. cipionato de testosterona 50 mg<br>2. enantato de testosterona                                                                                                                                                                                        | Sem relato de efeitos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| T'Sjoen et al. (73)   | Sem relato                                                                        | 1. ésteres de testosterona - 75 mg (por semana)<br>2. undecanoato de testosterona<br>3. gel tópico/ adesivo transdérmico<br>4. agentes progestacionais – linestrenol - 5 a 10 mg/dia<br>5. agentes progestacionais – medroxiprogesterona - 5 a 10 mg/dia | Cessação da menstruação, desenvolvimento de contornos masculinos, crescimento cl t ris, aprofundamento da voz e um aumento libido, pelos faciais e corporais, alopecia, redistribuição da gordura corporal, aumento da força muscular e massa. Aumento de hem t cito, diminuição no HDL, aumento de triglicerídeos e LDL, redução na adiponectina e leptina, além de um pequeno aumento de pressão arterial sistólica. Presença de um risco oncológico, com surgimento de câncer vaginal, cervical, mamário, end m rio e ovário. |
| SoRelle et al. (71)   | Com dados laboratoriais: 62 homens trans<br>Em uso de hormônio por seis meses: 89 | 1. Testosterona IV 35-300mg (1 a 2 semanas)                                                                                                                                                                                                              | Mudança na concentração de hem t cito e hemoglobina, devido ao estímulo da eritropoiese.<br>Aumento dos marcadores hepáticos aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase.<br>Redução do nível de HDL. Aumento dos níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Greene et al. (57)    | Total: 172<br>Homens Trans: 79                                                    | Testosterona - undecanoato de testosterona                                                                                                                                                                                                               | Aumentos de parâmetros hematológicos como hemoglobina, contagem de glóbulos vermelhos e hematócitos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Continua

Continuação

| Estudo                   | N                                                                                  | Tratamento                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Efeito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| de Blok et al.<br>(49)   | Total de participantes: 3489<br>Homens trans: 1229                                 | 1. Gel de testosterona - 20 a 100 mg por dia<br>2. Ésteres de testosterona -150 a 250 mg a cada 2 a 3 semanas<br>3. Undecanoato de testosterona oral -40 a 160 mg por dia<br>4. Undecanoato de testosterona intramuscular -1000 mg a cada 10 a 14 semanas<br>5. Linestrenol -5 a 10 mg por dia | Avaliada uma maior incidência de alguns tipos de câncer após o tratamento, entre eles o risco aumento de câncer de mama ao se comparar com homens cis gêneros e reduzido quando comparado com mulheres cis gêneros.                                                                                                                                                                   |
| Defreyne et al.<br>(50)  | 79                                                                                 | 1. Testosterona (virilização)<br>* cipionato de testosterona parenteral<br>* enantato<br>* ésteres (SC ou IV)<br>* undecanoato de testosterona (ação prolongada)<br>* gel de testosterona ou transdérmico patches<br>2. agente progestacional (cessar a menstruação)                           | Aumento da pressão arterial média, sistólica e diastólica.<br>Redução de marcadores de sensibilidade à insulina.<br>Mudança na massa corporal que reflete na redução da gordura subcutânea e um aumento da gordura visceral.<br>Aumento dos níveis de hemoglobina e hematócrito, e indução da eritrocitose.                                                                           |
| Fernandez et al.<br>(52) | 125<br>- 71: critérios de inclusão<br>- 54: atingiu os níveis séricos de hormônios | 1. Doses de testosterona - variou de 3,5 a 21,4 mg / dia (refletindo doses de 25 a 150 mg semanais, ou de 50 a 300 mg a cada 2 semanas)                                                                                                                                                        | Aumento do IMC, redução plasmático de concentrações de SHBG, supressão do hormônio folículo-estimulante e nas secreções do hormônio luteinizante, aparecimento de hipogonadismo e hipogonadotrófico.                                                                                                                                                                                  |
| Aranda et al.<br>(18)    | 20                                                                                 | 1. undecanoato de testosterona - 1000mg a cada 2-3 meses<br>2. testosterona - 50mg/dia                                                                                                                                                                                                         | Aumento significativo dos níveis de colesterol, triglicérides, LDL-c, além de uma diminuição do HDL-c.<br>Maior nível de homocisteína<br>Alterações dos níveis séricos de creatinina<br>Ampliação da massa magra total, distribuição da gordura andróide, e redução da massa gorda e uma rápida depleção de gordura subcutânea.<br>Ação da lipase sensível ao hormônio em adipócitos. |

Continua

Continuação

| Estudo                  | N                                                                       | Tratamento                                                                                                                                                                                       | Efeito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metzger e Boettger (64) | 23                                                                      | 1. undecanoato de testosterona ou enantato de testosterona<br>2. injeções intramusculares (61%), como Testoviron® ou Nebido®<br>3. Aplicações transdérmicas como Testogel®, Androtop® ou Axiron® | Atenuação dos níveis de agressão, ansiedade e comportamentos agressivos.<br>Redução do neuroticismo, porém aumento dos níveis de depressão e irritabilidade.<br>Diminuição de sofrimentos psíquicos, gerando um aumento nas habilidades de enfrentamento (neuroticismo e extroversão) e habilidades sociais (extroversão e amabilidade).<br>Virilização física, incluindo um aprofundamento da voz, cessando de menstruação, mudanças na distribuição de gordura, aumento na massa muscular e libido, crescimento de pelos faciais e corporais. atrofia do epitélio vaginal, um aumento no tamanho do clitóris, acne, apneia, edemas das pernas, aumento da agressividade, impulsividade, perda de cabelo no couro cabeludo. |
| De Roo et al. (70)      | Total: 6<br>3 usuários oncológicos<br>3 usuários doaram tecido ovariano | 1. Undecanoato de testosterona - 1000mg a cada 12 semanas por 80,72 ± 32,24 semanas,                                                                                                             | Aumento da rigidez do córtex ovariano, exceto a sua parte externa, além de aumento da collagenização subepitelial e hiperplasia do estroma do córtex ovariano e aumento da proliferação celular na região.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Chen et al. (45)        | Homens Trans: 30                                                        | 1. ésteres de testosterona intramuscular - 250 mg a cada 2 a 3 semanas<br>2. gel de testosterona - 50 mg por dia                                                                                 | Concentrações reduzidas de DBP e aumento de 25(OH)D livre e biodisponível.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Nguyen et al. (66)      | Inúmeros estudos com populações diferentes                              | Testosterona - undecanoato de testosterona                                                                                                                                                       | O seguinte estudo observou um aumento no cérebro total, volume hipotalâmico, valores de anisotropia fracionada no fascículo longitudinal superior direito e o trato corticospinal direito, espessura cortical nas regiões posteriores do córtex, espessura cortical bilateral nos córtices insular e superior e um maior desempenho na memória visual. Alterações na microestrutura da matéria branca tornando-se mais parecida com homens cis gêneros.                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Continua

Continuação

| Estudo           | N                         | Tratamento                                                                                                                                                            | Efeito                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gava et al. (54) | Total: 50<br>homens trans | 1. Testosterona - undeconoato de testosterona - 1g IM (semana 0 e 6, e depois a cada 12 - 16 semanas)<br>2. Testosterona - enantato - 250mg IM (a cada 3 - 4 semanas) | Aumento de amenorreia, em indivíduos que utilizaram a testoreona por um ano. Aumento de hemoglobina, hematócrito, colesterol total, LDL e densidade de triglicerídeos, IMC e peso corporal, massa magra e um aumento da satisfação pessoal. Redução dos níveis de HDL |

## 5.2 RESULTADOS DA BUSCA E SELEÇÃO DE ESTUDOS A RESPEITO DE MULHERES TRANSEXUAIS

Segue abaixo a sumarização dos trabalhos encontrados conforme a metodologia já mencionada (Quadro 13). Primeiramente foram sumarizados os critérios de inclusão e exclusão sugeridos para início da terapia transexualizadora (Quadro 14). A sumarização dos valores de referência dos exames laboratoriais utilizados nos estudos (Quadro 15) e a periodicidades de acompanhamento de exames laboratoriais (Quadro 16) foram apresentados em sequência. Por fim foi sumarizado o perfil de efeitos adversos encontrado nos estudos (Quadro 17) e realizada análise de risco de viés de todos os trabalhos (Quadros 18, 19 e 20).

**Quadro 13** - Sumarização de resultados de exames e de desfechos dos estudos incluídos na metodologia aplicada a este estudo.

| Autor e data          | Desenho              | População                            | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Controle                                     | Objetivo                                                                                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arnold et al.<br>(77) | Coorte retrospectiva | 676 mulheres trans (idade 33.2±10.8) | 676 indivíduos em uso de estradiol 4 a 8 mg/dia VO em combinação com um dos seguintes medicamentos: 634 em uso de espironolactona 100 a 200 mg/dia VO 112 em uso de finasterida 42 em uso de estrogênio equino conjugado 27 em uso de progesterona VO Número não especificado em uso de acetato de pedroxiprogesterona IM       | Dados de acompanhamento da própria população | Estimar a incidência de tromboembolismo venoso e tromboembolismo pulmonar sofridos por mulheres trans recebendo THT nos Estados Unidos. | Apenas um usuário apresentou eventos tromboembólicos e a incidência foi de 7,8 eventos por 10.000 pessoas-ano. Ou seja, somente um indivíduo, ou 0.15% da população, teve um tromboembolismo venoso, com a incidência de 7.8 eventos por 10000 pessoas-ano. O indivíduo com o tromboembolismo desenvolveu uma embolia no lobo baixo da artéria pulmonar ( <i>right lower lobe segmental pulmonary artery embolism</i> ) em seus 20 e poucos anos aproximadamente, 2 anos após iniciar terapia transexualizadora nas doses de estradiol 4mg/d e espironolactona 200mg/d. Sintomas iniciais foram hemoptise e dispneia. | Nossos resultados sugerem que os THT baseados em estradiol e espironolactona têm um risco menor de tromboembolismo venoso do que as terapias orais baseadas em acetato de estradiol e ciproterona usadas na Europa;                            |
| Bettocchi et al. (78) | Prospectivo          | 25 mulheres trans de 21 a 52 anos    | 12 usuários de 100mg/dia estradiol transdermico + 100mg/dia ciproterona oral; 6 usuários de 100mg/dia estradiol transdermico + análogo de LHRH (dose não mencionada); 6 usuários de 100mg/dia estradiol transdermico + 100mg/dia ciproterona oral + análogo de LHRH (dose não mencionada) 1 usuário de 5mg/dia finasterida oral | Antes e depois do tratamento                 | Avaliou os efeitos na depleção de testosterona na função erétil.                                                                        | No teste de ereção noturna, 12 indivíduos não tiveram redução, 7 tiveram redução (4 eventos por noite) e 6 tiveram nenhuma ereção noturna. Tais eventos estavam correlacionados com a concentração plasmática de testosterona ( $P<0,006$ ). Apesar de o bloqueio androgênico reduzir as ereções noturnas, a função erétil parece ser preservada por meio da atividade do estrógeno.                                                                                                                                                                                                                                  | Em conclusão, a testosterona desempenha um papel importante, mas não essencial, na função erétil masculina. Os dados disponíveis sugerem que os efeitos eretogênicos da testosterona são mediados central e periféricamente pelo óxido nítrico |

Continua

Continuação

| Autor e data        | Desenho              | População                                   | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                            | Controle                                                                                                                                                              | Objetivo                                                                                                                                                                         | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|----------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adeleye et al. (76) | Coorte retrospectivo | 28 mulheres trans                           | População utilizou preparações de estrogênio incluíam estradiol oral 2 a 6 mg, estradiol transdérmico 300 mcg ou estrogênio conjugado 0,625 mg diariamente. Os indivíduos usaram espironolactona 50-100 mg 12/12 horas e alguns usaram finasterida 2,5-5 mg ou progesterona micronizada 100 mg /dia. | 18 mulheres trans que não usaram THT<br>3 mulheres trans que interromperam THT antes da coleta e 5 mulheres trans que estavam em uso de THT durante a coleta de sêmen | O objetivo deste estudo foi descrever os parâmetros do sêmen em mulheres transgênero na presença ou ausência de THT                                                              | Foram comparados entre usuários que nunca usaram medicação hormonal afirmativa de gênero, aqueles que usaram medicação hormonal anteriormente, mas interromperam antes da coleta do espécime, e aqueles que usavam medicação no momento da coleta do espécime. Os parâmetros medianos do sêmen para cada grupo foram os seguintes: volume - 2,7mL, 2,1mL, 0,9mL respectivamente (p=0,12); concentração- 63,6 M/mL, 39,0 M/mL, 2,4 M/mL respectivamente (p<0,01); motilidade percentual - 51,5%, 34,3%, 15,6% respectivamente (p<0,01); e a contagem móvel total foi de 63,2M, 39,1M, 0,2M, respectivamente (p<0,01). Quinze amostras foram coletadas após a descontinuação da medicação hormonal com um período médio de descontinuação de 4,4 meses | Mulheres transgênero em uso de THT no momento da preservação da fertilidade apresentam parâmetros de sêmen anormais e podem ser azoospermicas, principalmente quando o volume ejaculado é baixo. A descontinuação da medicação de afirmação de gênero pode estar associada a uma melhora nos parâmetros do sêmen. |
| Wiepjes et al. (28) | Coorte Prospectivo   | 430 pessoas das quais 199 eram homens trans | Estradiol (não especificado)                                                                                                                                                                                                                                                                         | Antes e após a exposição entre as duas populações                                                                                                                     | Investigar, em uma grande coorte prospectiva multicêntrica, se a THT influencia a densidade mineral óssea em mulheres trans e homens trans durante o primeiro ano de tratamento. | Uma absorciometria de raios-X de dupla energia foi realizada para medir a densidade mineral óssea da coluna lombar (quadril total) e colo do fêmur antes e após 1 ano de THT. Em mulheres trans, um aumento na densidade mineral óssea da coluna lombar foi encontrado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Aumento na densidade mineral óssea em mulheres trans e homens trans após 1 ano de THT foi encontrado. Para mais pesquisas, é desejável investigar alterações na densidade mineral óssea após THT de longo prazo.                                                                                                  |

Continua



Continuação

| Autor e data         | Desenho                          | População                                                      | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                                           | Controle                                                            | Objetivo                                                                                                                                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Conclusão                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bisschop et al. (29) | Prospectivo                      | 50 participantes, sendo 36 mulheres trans (20-44 anos)         | 10 usuários de Ciproterona 100 mg/dia VO<br>14 usuários de Ciproterona + etinilestradiol 100 mg/dia + 100 mcg/dia VO<br>12 usuários de Ciproterona + 17beta-estradiol 100 mg/dia + 100 mcg 2 x/semana VO + TD;<br>acompanhamento de 4 meses         | Comparação entre os grupos de tratamento, antes e após a exposição. | Conhecer os efeitos da administração de estrogênio na conversão extratireoidiana de tiroxina (T4) em triiodotironina (T3).                                            | As concentrações de Globulina Ligadora de Tiroxina aumentaram 100% após administração oral, mas não após administração transdérmica de estrogênio e não foram afetadas pela ciproterona. As concentrações de T4 livre de plasma não foram diferentes entre os grupos de tratamento. Comparável ao T4, o T3 aumentou após a administração oral, mas não após a administração transdérmica de estrogênio. T3/T4 não foram diferentes entre os usuários tratados com estrogênios orais ou transdérmicos. A ciproterona diminuiu significativamente a razão T3/T4, mas a magnitude dessa diminuição não foi grande o suficiente para resultar em diferença em comparação com a administração combinada de estrogênios e ciproterona. As concentrações de TSH não foram afetadas pelos tratamentos no início ou após os tratamentos. | Estrogênios orais, mas não transdérmicos, aumentaram a Globulina Ligadora de Tiroxina. O estradiol combinado com ciproterona não afetou as relações T3/T4, enquanto a testosterona aumentou as relações T3/T4.                   |
| de Blok et al. (79)  | Coorte prospectiva multicêntrica | 229 mulheres trans, com 18 a 69 anos (idade média de 28 anos). | Acetato de ciproterona (10 a 100mg/dia) ou espironolactona (100 a 150 mg/dia), combinados com administração de valerato de estradiol (2 a 6 mg/dia), adesivos de estradiol (50 a 100 mcg/24 horas x/semana), ou gel de estradiol (0,75 a 3 mg/dia). | Comparação entre os grupos de tratamento, antes e após a exposição  | Investigar o desenvolvimento da mama em mulheres trans durante o primeiro ano de THT e se os parâmetros clínicos ou laboratoriais predizem o desenvolvimento da mama. | A diferença média no peito aumentou para 7,9 6 3,1 cm após 1 ano de THT, resultando principalmente em um tamanho menor que AAA (48,7%). O desenvolvimento da mama principal ocorreu nos primeiros 6 meses de terapia. Níveis séricos de estradiol não previram o desenvolvimento da mama após 1 ano de CHT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Este estudo mostra que, após 1 ano de THT, o desenvolvimento mamário é modesto e ocorre principalmente nos primeiros 6 meses. Não foram encontrados parâmetros clínicos ou laboratoriais que predizem o desenvolvimento mamário. |

Continua

Continuação

| Autor e data        | Desenho              | População                                     | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Controle                                        | Objetivo                                                                                                                                                                                                     | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| de Blok et al. (49) | Coorte retrospectivo | 2260 mulheres trans (38-60, média de 51 anos) | Tratamento típico antes da orquiectomi: em acetato de ciproterona 10 a 100 mg/dia ou espironolactona 100 a 200 mg/dia.<br>Após orquiectomia: etinilestradiol 25 a 100 µg/dia, estrogênios conjugados 0,625 a 1,25 mg/dia, adesivos de estradiol 50 a 150 µg/24 horas duas vezes por semana, implantes de estradiol 20 mg a cada 3 a 6 meses, estradiol 0,75 a 3,0 mg/dia. | Sem controle, comparado com dados populacionais | Investigar a incidência e as características do câncer de mama em uma coorte bem documentada de pessoas transgênero recebendo tratamento hormonal na Holanda, em comparação com a população holandesa geral. | Em 17 das 2.260 mulheres trans, um total de 18 casos de câncer de mama (15 invasivos e três não invasivos) foram diagnosticados após uma mediana de 18 (intervalo interquartil 12-27, intervalo 7-37) anos de tratamento hormonal. Foram identificados principalmente tumores de origem ductal (67%, n = 10/15). Um risco geral superior de câncer de mama foi encontrado (taxa de incidência padronizada 46,7, intervalo de confiança de 95% 27,2 para 75,4) em comparação com homens cis gêneros holandeses. Um menor risco geral de câncer de mama foi encontrado em mulheres trans quando comparado com mulheres cis gênero holandesas (0,3, 0,2 a 0,4 - proporção padronizada). | Este estudo mostrou um risco aumentado de câncer de mama em mulheres trans em comparação com homens cisgêneros e um risco menor em homens trans em comparação com mulheres cisgêneros. Em mulheres trans, o risco de câncer de mama aumentou durante um período relativamente curto de tratamento hormonal e as características do câncer de mama se assemelhavam a um padrão mais feminino. |

Continua

Continuação

| Autor e data       | Desenho              | População                                        | Exposição/<br>Intervenção | Controle                                        | Objetivo                                                                                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                      | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|----------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brown e Jones (41) | Coorte retrospectivo | 5135 usuários dos quais 3556 eram mulheres trans | Não especificado          | Sem controle, comparado com dados populacionais | Examinar a incidência de câncer de mama na amostra norte-americana de usuários transgênero para determinar sua exposição ao THT, incidência de câncer de mama e comparar com estudos europeus. | A incidência de câncer de mama não foi estatisticamente significativa na população trans se comparada com a população em geral. | Os dados sugerem que em ambos os estudos europeus e neste primeiro estudo norte-americano a incidência basal de câncer de mama em usuários trans, com ou sem tratamento com estrogênios, não é significativamente diferente da população masculina americana geral. A apresentação típica em todas as mulheres trans neste estudo foi doença em estágio avançado que é menos passível de tratamento, enfatizando a importância da mamografia e exame de mama em mulheres transexuais |

Continua

| Autor e data          | Desenho                      | População                                                | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Controle                                                                                                                | Objetivo                                                                                                                                                                                                                                                                     | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chen et al.<br>(45)   | Observacional<br>prospectivo | 29 mulheres trans<br>(25-35, média de 26<br>anos)        | Usuários tratados com<br>ciproterona 50 mg/dia<br>combinado com valerato de<br>estradiol oral (4 mg/dia ou<br>um adesivo de estradiol 100<br>mg/24 horas duas vezes por<br>semana                                                                                                                                                        | Grupo<br>comparado<br>antes e após o<br>tratamento e<br>comparado<br>com resultado<br>de grupo de<br>30 homens<br>trans | Investigar os<br>efeitos do THT na<br>proteína de<br>ligação à<br>vitamina D e 25-<br>hidroxivitamina D<br>total,<br>biodisponível e<br>livre, e avaliar se<br>a 25-<br>hidroxivitamina D<br>total representa<br>bem a 25-<br>hidroxivitamina D<br>biodisponível e<br>livre. | Descobriu-se que as mulheres trans<br>que usam estradiol transdérmico<br>tendem a ter um aumento maior na<br>proteína de ligação à vitamina D o<br>que as mulheres que usam estradiol<br>oral. proteína de ligação à vitamina<br>D alterou em + 5% (IC 95%, 20% a<br>10%; P = 0,06). Nenhuma mudança<br>significativa foi encontrada nas<br>concentrações 25-hidroxivitamina D<br>total, livre e biodisponível. O 25-<br>hidroxivitamina D total foi bem<br>correlacionado com a<br>biodisponibilidade (R2, 0,75) da livre<br>(R2, 0,76). A proteína de ligação à<br>vitamina D tende a aumentar em<br>mulheres trans. A terapia hormonal<br>não influenciou as concentrações de<br>25-hidroxivitamina D livre, total e<br>biodisponível em mulheres trans. | A proteína de ligação à<br>vitamina D tendeu a<br>aumentar em mulheres<br>trans, mas não mudou<br>em homens trans. A THT<br>não licenciou as<br>concentrações de 25-<br>hidroxivitamina D livre,<br>total e biodisponível em<br>mulheres trans e<br>homens trans. A THT em<br>pessoas transgênero<br>não interfere na<br>avaliação do status de<br>vitamina D. |
| Cheung et<br>al. (46) | Consenso                     | Não se aplica                                            | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Não se aplica                                                                                                           | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Cunha et al.<br>(34)  | Retrospectivo                | 51 mulheres trans,<br>com idade média de<br>23 a 58 anos | 8 usuários de estrogênios<br>equinos conjugados orais e<br>43 usuários de estrogênios<br>equinos conjugados orais<br>combinados com<br>ciproterona.<br>Doses diárias de<br>estrogênio foram 41 usuários<br>com 0,625 mg, 10 usuários<br>com 1,25 mg<br>Doses diárias de ciproterona<br>de 42 usuários foi de 50 mg<br>e de um foi 100 mg | Antes e após a<br>exposição de<br>ambos os<br>grupos de<br>tratamento                                                   | O objetivo deste<br>estudo foi avaliar<br>a LH, TSH,<br>testosterona,<br>estradiol e<br>prolactina após<br>dose baixa<br>terapia de<br>estrogênio com<br>ou sem acetato<br>de ciproterona<br>em mulheres<br>transgênero.                                                     | A monoterapia com estrogênio e a<br>combinação com ciproterona foi<br>capaz de reduziu os níveis de<br>testosterona, LH e TSH. Os níveis<br>séricos desses hormônios não foram<br>significativamente diferentes entre os<br>usuários tratados com estrogênio<br>isolado e estrogênio mais<br>ciproterona.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Doses de estrogênio<br>mais baixas do que as<br>normalmente prescritas<br>para esses indivíduos<br>foram capazes de ajustar<br>os níveis de testosterona<br>e estradiol à faixa<br>fisiológica feminina,<br>evitando assim altas<br>doses de estrogênio.                                                                                                       |

Continuação

| Autor e data            | Desenho                   | População                                    | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Controle                                                                   | Objetivo                                                                                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Conclusão                                                                                                                             |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chrisostomo et al. (80) | Estudo transversal        | 31                                           | 4 usuários de estradiol oral 1 a 4 mg/dia<br>5 usuários de somente antiandrogênicos - espironolactona ou ciproterona oral 50 a 100 mg/dia<br>22 usuários de estradiol + antiandrogênicos 1 a 4 mg/dia + 50 a 100 mg /dia                                                                                                                                | 31 homens e 31 mulheres cis com idades pareadas ao grupo de mulheres trans | Teve como objetivo estudar a densidade mineral óssea e a composição corporal em mulheres trans submetidas THT no Brasil há mais de 3 anos, comparando-as com controles femininos e masculinos. | Os resultados demonstraram que as mulheres trans possuem Z-score da espinha lombar menor em relação às mulheres cis e Z-score do fêmur menor do que os dois grupos controle. Os valores de composição corporal (massa magra e gorda) revelam valores intermediários entre os controles. Os valores de massa magra são correlacionados positivamente com a densidade mineral óssea do fêmur, porém não ao tipo de tratamento e nem o tempo de uso da terapia hormonal. O estudo demonstrou que mulheres trans possuem o risco de uma diminuição da densidade mineral óssea em relação à controles homens e mulheres cis. Além do mais, a densidade mineral óssea e a massa magra estão correlacionadas. | A baixa densidade mineral óssea é encontrada com frequência em mulheres trans e está correlacionada com a massa corporal magra.       |
| Deutsch et al. (51)     | Observacional prospectivo | 47 participantes dos quais 16 mulheres trans | 14 usuários receberam 17-beta estradiol micronizado sublingual 2 mg 2x/dia<br>Um usuário recebeu 100 mcg de estradiol via adesivo transdérmico<br>um usuário recebeu 20 mg de valerato de estradiol intramuscular a cada 2 semanas.<br>15 usuário usaram combinação com espironolactona 50mg duas vezes ao dia; 10 aumentaram a dose para 100 mg 2x/dia | Antes e após a exposição entre as duas populações                          | Descrever peso, índice de massa corporal, pressão arterial, lipídios e níveis hormonais em mulheres e homens transgêneros que se apresentam para THT                                           | As pressões sanguíneas basais e medianas de 6 meses e os valores lipídicos estavam dentro de um intervalo clínico normal. A pressão arterial sistólica mediana em mulheres transgênero caiu da linha de base 130,5 mmHg (IQR 11,5) para 120,5 mmHg (IQR 15,5) aos 6 meses (p = 0,006).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Em mulheres transgênero, a terapia com estrogênio, com ou sem terapia antiandrogênica, foi associada com pressão arterial mais baixa. |

Continua

Continuação

| Autor e data         | Desenho             | População     | Exposição/<br>Intervenção | Controle      | Objetivo                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|---------------------|---------------|---------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Defreyne et al. (50) | Revisão Sistemática | Não se aplica | Não se aplica             | Não se aplica | Buscar de artigos relevantes sobre os efeitos da terapia hormonal de afirmação de gênero no risco cardiometabólico e trombose. | O uso de etinilestradiol foi associado à mortalidade cardiovascular, mas não ao aumento do risco de mortalidade por todas as causas (em um dos estudos observados, com mais de 19 anos de acompanhamento, foi descrito que a maioria das mortes cardiovasculares ocorreu em tabagistas ou ex-fumantes). Houve um aumento da prevalência de infarto do miocárdio em mulheres trans em terapia hormonal quando comparadas a um grupo de mulheres cis gênero de mesma idade. Porém é descrita uma possível redução na morbidade do miocárdica relacionada ao infarto em mulheres trans em comparação com homens cis. Houve maior prevalência de ataque isquêmico transitório (23,4 casos/1000 pessoas) em comparação com homens cis (9,4 casos/100 pessoas), mas não em comparação com mulheres cis. Dadas as ações pró-trombóticas dos estrogênios, aumentou-se o risco de trombose (mais associado a terapia com estrogênio oral, particularmente etinilestradiol; o risco é bem menor quando utilizados estrogênio transdérmico e valerato de estradiol). Em relação à morbidade cardiovascular, vários estudos evidenciam que o risco de infarto agudo no miocárdio em mulheres trans é maior em relação à mulheres cis, porém sem diferenças quando comparadas a homens cis. Não foi observado aumento no risco de hipertensão arterial sistêmica para mulheres trans. | Embora a literatura atualmente disponível careça de poder e tenha risco moderado de viés, a maioria dos estudos não relatou aumento na morbidade cardiovascular para pessoas trans que fazem uso de TH em períodos de seguimento curto a médio (10 anos). |

Continua

Continuação

| Autor e data          | Desenho       | População                                                                                                   | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                            | Controle                                                          | Objetivo                                                                                                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Elaut et al.<br>(81)  | Transversal   | 92 participantes, sendo 62 mulheres trans (22 a 65 anos de idade) e 30 mulheres cis (19 a 45 anos de idade) | 40,3% usou estradiol transdérmico (3,0 mg/dia de estradiol) 33,9% usou valerato de estradiol oral 1–4 mg; 11,3% usou estrogênios conjugados orais 9,7% etinilestradiol               | Grupo de mulheres cis                                             | Avaliar a prevalência de transtorno do desejo sexual hipoativo e a associação entre andrógenos séricos e desejo sexual em mulheres transexuais.               | Distúrbio do Desejo Sexual Hipoativo acometeu 33,9% da população trans, valor sem diferença estatística do encontrado na população de mulheres cis (23,3%) Mulheres trans indicaram menor satisfação sexual que as mulheres cis (P=0,002). Na mulher trans, diferente da mulher cis, não existe correlação entre níveis de testosterona e Distúrbio do Desejo Sexual Hipoativo. Desejo sexual: não houve diferença significativa entre mulheres cis ovulando e mulheres trans, nem no quesito “desejo sexual solitário” (P=0,97) nem no “desejo sexual diádico” (P=0,26); | Distúrbio do Desejo Sexual Hipoativo é relatado em um terço das mulheres transexuais. Essa prevalência não é substancialmente diferente dos controles, apesar dos níveis de testosterona (livre) marcadamente mais baixos, o que argumenta contra um papel importante da testosterona nesse grupo específico. |
| Fernandez et al. (52) | Retrospectivo | 40 mulheres trans (idade média de 29,9 ± 12,3)                                                              | Dos 40 usuários, 33 usaram espironolactona com dose média de 142 mg/dia (intervalo de 100 a 400 mg/dia). No grupo todo, a dose diária de estradiol utilizada variou de 1 a 10 mg/dia | Dados do próprio grupo foram comparados pela relação dose com IMC | Avaliar a dose hormonal necessária para atingir os níveis hormonais alvo em homens e mulheres transgêneros e se o índice de massa corporal afeta essas doses. | Houve uma correlação negativa significativa entre o IMC e a dose efetiva de estradiol (r = 0,337, p = 0,04) para mulheres trans. O aumento do IMC foi associado a menores necessidades de dose de estrogênio em mulheres trans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | O aumento do IMC foi associado a menores necessidades de dose de estrogênio em mulheres transgênero. Esses resultados sugerem que o IMC pode influenciar a dosagem efetiva do THT;                                                                                                                            |

Continua

Continuação

| Autor e data        | Desenho       | População                                                                                                                                                            | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                              | Controle                                                                     | Objetivo                                                                                                                                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fung et al.<br>(82) | Retrospectivo | 113 mulheres trans<br>(média de 34,4<br>anos)                                                                                                                        | 82 utilizaram<br>espirolactona com<br>a dose média de 181<br>mg<br>31 utilizaram em<br>ciproterona com dose<br>média de 31 mg                                                                                          | Comparação<br>entre os dois<br>grupos de<br>exposição                        | Comparar os<br>efeitos da<br>espirolactona e<br>ciproterona nas<br>concentrações<br>séricas de HDL e<br>prolactina em<br>mulheres<br>transgênero.                                          | Os níveis basais de HDL e prolactina não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Aos 12 meses, o HDL aumentou no grupo espirolactona, mas diminuiu no grupo ciproterona. A diferença permaneceu significativa após o ajuste para HDL basal, uso de medicamentos hipolipemiantes e idade. A alteração na prolactina foi maior no grupo ciproterona. Essa diferença também permaneceu significativa após o ajuste para o nível de prolactina basal.                 | Esses dados sugerem que o uso de espirolactona em mulheres transgêneros aumenta os níveis de HDL e que a ciproterona tem o efeito oposto. A ciproterona também está associada a um aumento maior da prolactina. Esses fatores devem ser considerados ao escolher entre esses dois agentes antiandrogênicos.                                     |
| Gava et al.<br>(35) | Retrospectivo | 40 mulheres entre<br>19 e 50 anos<br>- Idade média de<br>32,9 ± 7,15<br>(dois grupos:<br>acetato de<br>ciproterona +<br>estradiol , e,<br>leuprolida +<br>estradiol) | 20 usuários fizeram<br>uso de acetato de<br>ciproterona 50 mg/dia<br>+ estradiol<br>transdémico 1-2<br>mg/dia<br>20 usuários fizeram<br>uso de leuprolida<br>3,75mg/mês IM +<br>estradiol<br>transdémico 1-2<br>mg/dia | Comparação,<br>antes e após<br>exposição dos<br>dois grupos de<br>tratamento | Comparar a<br>eficácia e<br>segurança da<br>administração de<br>1 ano de<br>estradiol<br>transdémico<br>com acetato de<br>ciproterona ou<br>acetato de<br>leuprolida em<br>mulheres trans. | Os níveis de LH, FSH e testosterona total diminuíram significativamente no terceiro mês de THT e prosseguiu até o fim da observação (12 meses); a diminuição dos níveis de LH foi mais rápida no grupo leuprorrelina e prolactina aumento apenas no grupo ciproterona. Ocorreu aumento de hormônio paratireoidiano e de HDL no grupo leuprorrelina. Nenhum efeito adverso importante foi registrado em nenhum dos grupos. Bem-estar psicológico não diferiram entre os dois grupos. | este estudo sugere que ciproterona e leuprorrelina em combinação com estradiol transdémico são igualmente eficazes na supressão de gonadotrofinas e níveis de testosterona ao longo de 1 ano. Ainda não foi definido se os diferentes efeitos sobre o HDL-colesterol podem levar a perfis de segurança cardiovascular diferentes a longo prazo. |

Continua

Continuação

| Autor e data          | Desenho               | População                                                                             | Exposição/<br>Intervenção                                                                                        | Controle                                                                            | Objetivo                                                                                                                                                                             | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Giltay et al.<br>(55) | Coorte<br>prospectivo | 32 usuários entre<br>os quais 15<br>mulheres trans com<br>idade entre 20 e 43<br>anos | 15 usuários utilizaram<br>etinil estradiol 100<br>mcg/dia oral e<br>acetato de<br>ciproterona 100<br>mg/dia oral | Comparação<br>dos dados<br>antes e depois<br>da exposição<br>das duas<br>populações | Explorar as<br>diferenças<br>sexuais no ácido<br>homovanílico os<br>efeitos da THT<br>em indivíduos<br>transexuais.                                                                  | Administração de THT não afetou o ácido<br>homovanílico plasmático dos indivíduos dos<br>grupos ( $P>0,5$ ). Após 4 meses: níveis de<br>ácido homovanílico plasmáticos<br>encontravam-se inalterados ( $P=0,003$ ).                                                                                                                                                                         | As diferenças na<br>expressão do gene da<br>dopamina não foram<br>afetadas pela exposição<br>aos níveis de hormônios<br>sexuais na idade adulta.                                                                                                                                                                                                             |
| Giltay et al.<br>(56) | Prospectivo           | 15 mulheres trans<br>com idade entre 18<br>e 36 anos                                  | 15 usuários utilizaram<br>etinil estradiol 100<br>mcg/dia oral e<br>acetato de<br>ciproterona 100<br>mg/dia oral | Comparação<br>dos dados<br>antes e depois<br>da exposição<br>das duas<br>populações | Foi investigado<br>se a<br>administração de<br>hormônios<br>sexuais afeta os<br>níveis<br>plasmáticos dos<br>aminoácidos<br>essenciais<br>fenilalanina,<br>tirosina e<br>triptofano. | A fenilalanina plasmática diminuiu 7,5%;<br>tirosina em 18,3% e triptofano em 7,8%<br>após 12 meses de administração de<br>estrogênio + antiandrogênio em mulheres<br>transexuais. A administração de<br>testosterona em homens transexuais não<br>induziu alterações significativas nos níveis<br>plasmáticos de fenilalanina e tirosina, mas<br>aumentou o triptofano plasmático em 18,2% | Estrogênios e<br>antiandrogênios<br>reduzem os níveis<br>circulantes de<br>fenilalanina, tirosina e<br>triptofano em homens,<br>enquanto a<br>administração de<br>testosterona aumenta os<br>níveis plasmáticos de<br>triptofano em mulheres.<br>Os esteróides sexuais<br>podem influenciar a<br>disponibilidade de<br>precursores de<br>neurotransmissores. |
| Godano et<br>al. (24) | Consenso              | Não se aplica                                                                         | Não se aplica                                                                                                    | Não se aplica                                                                       | Não se aplica                                                                                                                                                                        | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Continua

| Autor e data           | Desenho                | População                                                      | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                                                      | Controle                                                                                   | Objetivo                                                                                                                                                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Greene et al.<br>(57)  | Coorte<br>Prospectivo  | 93 mulheres<br>trans (18-69,<br>média de 35,1<br>anos)         | Indica de forma<br>inespecífica que a<br>utilização de<br>Estrógeno oral,<br>Valerato de estradiol<br>Intramuscular ou<br>subcutânea e<br>espironolactona ou<br>finasterida orais.                                                                             | Comparação<br>dos dados<br>antes e depois<br>da exposição<br>das duas<br>populações        | Estabelecer<br>intervalos de<br>referência<br>hematológica<br>cl clinicamente<br>relevantes para<br>indivíduos<br>transgêneros<br>recebendo THT.                                                                  | Não foi encontrada diferença significativa dos<br>parâmetros hematológicos para homens e<br>mulheres transgêneros recebendo THT em<br>relação a referência de homens cisgêneros e<br>mulheres cisgêneros, respectivamente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Os parâmetros<br>hematológicos para<br>homens e mulheres<br>transgêneros recebendo<br>THT devem ser<br>avaliados em relação<br>aos intervalos de<br>referência de homens<br>cisgêneros e mulheres<br>cisgêneros,<br>respectivamente, e não<br>requerem análise<br>simultânea de hormônios<br>sexuais. |
| Hembree et<br>al. (26) | Consenso/<br>Guideline | Não se aplica                                                  | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                  | Não se aplica                                                                              | Não se aplica                                                                                                                                                                                                     | Apontamentos diversos.<br>Indica a dosagem sérica de FSH, LH,<br>testosterona total e 17 $\beta$ estradiol a cada 3<br>meses – 6 meses. O nível de testosterona deve<br>ser de 55 ng/dL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Hembree et<br>al. (6)  | Consenso/<br>Guideline | Não se aplica                                                  | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                  | Não se aplica                                                                              | Não se aplica                                                                                                                                                                                                     | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Jain et al.<br>(83)    | Retrospectivo          | 92 mulheres<br>trans (14-69,<br>média de 31 $\pm$<br>7,1 anos) | Estradiol sublingual<br>(2 a 12 mg por dia) e<br>espironolactona (100<br>a 200 mg por dia),<br>com ou sem acetato<br>de<br>medroxiprogesterona<br>[5 a 10 mg por dia<br>(sublingual<br>comprimido) ou 150<br>mg a cada 3 meses<br>(injeção<br>intramuscular)]. | Comparação<br>dos dados<br>antes e depois<br>da exposição<br>as diferentes<br>intervenções | Avaliar a<br>incidência de<br>efeitos<br>autorrelatados<br>entre mulheres<br>trans em uso de<br>acetato de<br>medroxiprogester<br>ona e o impacto<br>dessa droga nos<br>parâmetros<br>hormonais e<br>metabólicos. | O tratamento com medroxiprogesterona foi<br>utilizado em 39 indivíduos e os efeitos reportados<br>foram: aumento da mama (n=26), diminuição de<br>pelos faciais (n = 11) e mudanças de humor<br>(evento adverso mais comum), além da<br>diminuição dos níveis séricos de testosterona<br>(devido à supressão causada no eixo<br>hipotálamo-hipófise-gônadas - supressão de LH).<br>Não houve, durante o tempo de estudo (7 anos),<br>nenhuma ocorrência de evento tromboembólico,<br>doença cardiovascular, prolactinoma,<br>galactorreia, colelitíase, câncer de mama ou<br>diabetes mellitus tipo 2 após o início da<br>medroxiprogesterona. | Em nossa coorte de<br>mulheres trans,<br>encontramos efeitos<br>colaterais mínimos,<br>níveis de estradiol<br>inalterados e um declínio<br>na testosterona<br>associado a<br>medroxiprogesterona,<br>resultados consistentes<br>com a feminização.                                                    |

Continuação

| Autor e data          | Desenho      | População                                                              | Exposição/<br>Intervenção | Controle      | Objetivo                                                                                                                                                                                                                            | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klaver et al.<br>(27) | Meta-análise | Dos 525 usuários do estudo 171 foram mulheres trans (32,8 +- 3,6 anos) | Não se aplica             | Não se aplica | Investigar os efeitos da THT em peso corporal total, gordura corporal e massa corporal magra através da realização de uma meta-análise além disso, avaliamos os efeitos de diferentes tipos de tratamento e duração variável da THT | As estimativas de efeito combinadas no grupo de homens para mulheres foram +1,8 kg (IC 95%: 0,2;3,4) para peso corporal, +3,0 kg (2,0;3,9) para gordura corporal e -2,4 kg (-2,8; -2,1) para massa magra. A THT aumenta o peso corporal em ambos os sexos. No grupo de homens para mulheres, observa-se um ganho de gordura corporal e um declínio na massa corporal magra, enquanto os efeitos opostos são observados no grupo de mulheres para homens. | THT aumenta o peso corporal em homens e mulheres trans. Nas mulheres trans, observa-se ganho de gordura corporal e diminuição da massa corporal magra, enquanto os efeitos opostos. Possivelmente, essas alterações nas mulheres trans aumentam o risco de doença cardiometabólica. Como um pequeno número de estudos foi incluído, nenhuma conclusão firme pode ser tirada sobre os efeitos de diferentes tipos de tratamento e duração variável do tratamento hormonal. |

Continua

Continuação

| Autor e data            | Desenho     | População                                           | Exposição/<br>Intervenção                                                     | Controle                                                  | Objetivo                                                                                                                                                                                                                                                                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Conclusão                                                                                                                                          |
|-------------------------|-------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Künzel et al.<br>(84)   | Prospectivo | 7 mulheres trans<br>com idade entre<br>31 a 44 anos | estrogênio 80-100 mg<br>a cada 2 semanas e<br>ciproteronacetato 50<br>mg/dia. | Comparação<br>dos dados<br>antes e depois<br>da exposição | Investigar<br>longitudinalmente<br>usuários antes e<br>após terapia<br>transgênero com<br>altas doses para<br>observar os<br>efeitos de altas<br>doses de<br>hormônios<br>sexuais<br>femininos e sua<br>influência no<br>eletroencefalograma<br>mas do sono<br>masculino. | A curto prazo a terapia provoca<br>alterações moderadas no sono, em<br>especial deixando o sono mais<br>leve, elevando sono de fase 1 e<br>ondas beta.<br>A amostra se submeter a dois<br>eletroencefalogramas do sono, um<br>antes do início da terapia hormonal<br>(estrógeno 80-100 mg a cada 2<br>semanas + acetato de ciproterona<br>50-100 mg/dia). Sob essa terapia<br>com estrogênio, foi encontrado um<br>aumento significativo no estágio 1<br>do sono durante toda a noite<br>(basal: $33,29 \pm 9,94$ min;<br>tratamento [t]: $51,57 \pm 24,26$ min; $p < 0,05$ ). A atividade beta no sono<br>não-REM foi significativamente<br>aumentada ( $p = 0,02$ ) durante a<br>terapia hormonal em comparação<br>com antes do tratamento. Outros<br>parâmetros do<br>eletroencefalogramas do sono não<br>mostraram alterações<br>significativas. | Em conclusão, a THT de curta<br>duração de homem para<br>mulher parece induzir apenas<br>uma alteração moderada do<br>eletroencefalograma do sono. |
| Lapinski et<br>al. (60) | Consenso    | Não se aplica                                       | Não se aplica                                                                 | Não se aplica                                             | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                             | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Não se aplica                                                                                                                                      |

Continua

Continuação

| Autor e data             | Desenho             | População     | Exposição/<br>Intervenção | Controle      | Objetivo                                                             | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|---------------------|---------------|---------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| McFarlane et al. (62)    | Revisão sistemática | NA            | Não se aplica             | Não se aplica | avaliar o risco da THT no desenvolvimento de tumores em transgêneros | Relatos de casos de desenvolvimento de tumor em indivíduos do sexo masculino para o sexo feminino com terapia com estradiol. Câncer de mama foi relatado em 12 casos com média de idade de 52 anos com terapia hormonal por uma média de 16 anos. O tipo histológico do tumor e o status do receptor hormonal foram variáveis. Adenocarcinoma de próstata também foi relatado, com média de idade de 66 anos. Foram publicados vários relatos de casos descrevendo o desenvolvimento de meningioma e prolactinoma após tratamento com estradiol sozinho ou acetato de estradiol e acetato de ciproterona, afetando predominantemente indivíduos com idade superior a 40 anos. | Embora teoricamente plausível, não há estudos bem delineados com duração suficiente para sugerir que a THT aumenta o risco de desenvolvimento de tumor hormônio-dependente. Até que evidências mais conclusivas estejam disponíveis, a dose mínima de terapia hormonal para atingir a masculinização ou feminização é uma abordagem sensata. |
| Moreno-Pérez et al. (25) | Consenso            | Não se aplica | Não se aplica             | Não se aplica | Não se aplica                                                        | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Continua

Continuação

| Autor e data           | Desenho       | População                                 | Exposição/<br>Intervenção                                                                                 | Controle                    | Objetivo                                                                                         | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|---------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mueller et al.<br>(30) | Retrospectivo | 40 mulheres<br>trans, com 18 a<br>62 anos | 3.8 mg goserrelina<br>cada 4 semanas e<br>6mg de estradiol<br>diário subcutâneo e<br>oral respectivamente | Antes e após a<br>exposição | Estudar o efeito<br>do estrogênio no<br>esqueleto<br>masculino na<br>ausência de<br>testosterona | Após 12 meses, observou-se aumento significativo da densidade mineral óssea na coluna lombar de 1,2 para 1,234 g/cm <sup>2</sup> e após 24 meses para 1,274 g/cm <sup>2</sup> . Houve aumento significativo da densidade mineral óssea na região do colo do fêmur de 1.068 para 1.109 g/cm <sup>2</sup> após 24 meses. Houve um aumento significativo nos níveis séricos de T de 18,65 para 0,57 nmol/l após 12 meses e significativo para 0,62 nmol/l após 24, um aumento nos níveis de SHBG de 50,09 para 125 nmol/l após 12 meses e para 130 nmol/l após 24 meses, e um aumento após 12 meses e após 881,42 pmol/l após 12 meses e para 923,62 pmol/l de tratamento hormonal do sexo cruzado. Os níveis séricos de CAL permanecem, | Concluimos que o tratamento com altas doses de E é capaz de aumentar significativamente a densidade mineral óssea no colo do fêmur e na coluna lombar, independentemente dos níveis séricos de T em homens de meia-idade. Não há risco de desenvolvimento de osteoporose em transexuais de homem para mulher recebendo GnRHa quando há uma substituição de E adequada. |

Continua

Continuação

| Autor e data           | Desenho     | População                                 | Exposição/<br>Intervenção                                                                                 | Controle                    | Objetivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|-------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mueller et al.<br>(85) | Prospectivo | 40 mulheres<br>trans entre 18-<br>66 anos | 3.8 mg goserrelina<br>cada 4 semanas e<br>6mg de estradiol<br>diário subcutaneo e<br>oral respectivamente | Antes e após a<br>exposição | Estudaram as<br>alterações<br>hormonais<br>resultantes do<br>tratamento a<br>longo prazo com<br>agonista do<br>hormônio<br>liberador de<br>gonadotropina e<br>valerato de 17b<br>estradiol em 40<br>transexuais<br>masculinos para<br>femininos de<br>meia-idade<br>saudáveis<br>durante um<br>período de dois<br>anos. | Houve redução<br>significativa dos níveis séricos de<br>hormônio luteinizante e hormônio<br>folículo-estimulante até o estágio<br>hipogonadal. Os níveis médios de<br>testosterona diminuíram 97% após<br>24 meses, respectivamente. Houve<br>redução significativa de sulfato de<br>dehidroepiandrosterona e<br>androstendiona. Os níveis de<br>cortisol foram reduzidos em 43% e<br>50%, respectivamente. Os níveis<br>de globulina ligadora de hormônios<br>sexuais e globulina ligadora de<br>corticóides estavam<br>significativamente aumentados<br>após 12 e 24 meses. Houve uma<br>diminuição significativa em todas<br>as frações androgênicas e cortisol<br>medidos durante o tratamento a<br>longo prazo com agonista do<br>hormônio liberador de<br>gonadotrofina e valerato de 17b<br>estradiol. | Houve uma diminuição<br>significativa em todas as<br>frações androgênicas medidas<br>e níveis de cortisol durante o<br>tratamento a longo prazo com<br>agonista do hormônio<br>liberador de gonadotrofina e<br>valerato de 17b estradiol.<br>Além da supressão da<br>produção de hormônios<br>testiculares, isso também<br>pode ser interpretado como o<br>regime de tratamento<br>influenciando os níveis de<br>hormônios adrenais. |

Continua

Continuação

| Autor e data       | Desenho             | População     | Exposição/<br>Intervenção | Controle      | Objetivo                                                                                                                                                                                     | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Conclusão     |
|--------------------|---------------------|---------------|---------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Nguyen et al. (66) | Revisão Sistemática | Não se aplica | Não se aplica             | Não se aplica | Resumimos aqui a neuroimagem nascente existente e literatura comportamental com foco em potenciais diferenças cerebrais e cognitivas em indivíduos transgêneros na linha de base e após THT. | Um estudo demonstra que entre os indivíduos transgêneros que atenderam ao critério de disforia de gênero, algumas estruturas como, espessura cortical, volume de substância cinzenta, microestrutura de matéria branca, conectividade estrutural e forma do corpo caloso se encontraram semelhantes a sujeitos de controle cis gênero. Em contrapartida, outro estudo mostra que a média do volume neuroanatômico da amígdala, putâmen e corpo caloso de mulheres trans foi encontrada significativamente diferente de mulheres cis gênero., porém não em homens cis gênero. Menos de 6 meses de terapia com estrogênio e antiandrogênicos está associado à diminuição da espessura cortical, diminuição das medidas volumétricas subcorticais e uma ampliação do sistema ventricular. Em observação do padrão occipito-parietal-frontal da ativação cerebral, foi verificado que ativação parietal foi menor em mulheres trans quando comparadas a homens cis. Os indivíduos trans apresentaram um padrão único de conexões na rede de conectividade funcional em estado de repouso, diferentemente de homens ou mulheres cis. Ambos os grupos de transgêneros apresentaram menores volumes de substância cinzenta insular bilateral em relação ao grupo controle de mulheres cis gênero. | Não se aplica |

Continua

Continuação

| Autor e data         | Desenho                                                   | População                                                                      | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                    | Controle                                          | Objetivo                                                                                                         | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nota et al.<br>(67)  | Coorte<br>Prospectivo e<br>Observacional<br>Retrospectivo | 61 usuários                                                                    | Foram tratadas 61 usuárias por 12 meses com acetato de ciproterona 50 mg uma vez ao dia + valerato de estradiol 4 mg/dia via oral ou valerato de estradiol 100 mcg/dia, duas vezes por semana transdérmicos. | Antes e após a exposição entre as duas populações | Examinar os efeitos de curto e longo prazo da THT nos níveis de prolactina em pessoas transgênero.               | Os níveis médios geométricos de prolactina aumentaram significativamente de 7,05 para 20,68 ng/mL. Em mulheres trans foi observado que o tratamento com acetato de ciproterona e estradiol induziu aumento dos níveis de prolactina e com alguma frequência causar hiperprolactinemia. No período após gonadectomia e finalização da hormonoterapia os níveis de prolactina voltaram a se assemelhar aos do início e a hiperprolactinemia desapareceu. É possível que o acetato de ciproterona induza aumento da prolactina em mulheres trans pré-cirurgia, assim as verificações anuais dos níveis de prolactina após gonadectomia não se fazem necessárias. | Em mulheres trans a prolactina aumentou durante a THT pré-cirúrgica, mas normalizou após a gonadectomia. É que provável o ciproterona induza níveis crescentes de prolactina em mulheres trans.                                                                          |
| Oliphant et al. (68) | Consenso                                                  | Não se aplica                                                                  | Não se aplica                                                                                                                                                                                                | Não se aplica                                     | Não se aplica                                                                                                    | Apontamentos diversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Roberts et al. (86)  | Série de casos retrospectiva                              | 95 trans sendo 55 mulheres trans (idade entre 26 a 67 anos e média de 46 anos) | SI                                                                                                                                                                                                           | Comparado com 20 homens cis e 20 mulheres cis     | Examinar usuários mulher trans em THT para determinar o intervalo de referência apropriado para cada mensurando. | Hemoglobina, hematócrito e lipoproteína de baixa densidade se assemelham aos valores femininos ( $P < 0,005$ ), enquanto fosfatase alcalina, potássio e creatinina se assemelham aos valores masculinos ( $P < 0,05$ ). Os triglicérides foram maiores ( $P < 0,005$ ) do que os grupos masculino ou feminino. O restante dos mensurandos não apresentou diferenças.                                                                                                                                                                                                                                                                                          | O uso de intervalos de referência corretos na interpretação dos resultados do laboratório reduz o risco de erro de diagnóstico relacionado ao teste. Dados preliminares sugerem que novos intervalos de referência precisam ser estabelecidos para usuários transgêneros |

Continua

Continuação

| Autor e data          | Desenho              | População                                   | Exposição/<br>Intervenção                                              | Controle                                          | Objetivo                                                                                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|----------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schneider et al. (87) | Estudo observacional | 108 usuários (40-49 anos, média de 42 anos) | SI                                                                     | Antes e após a exposição entre os três protocolos | Comparar os efeitos de três diferentes estratégias de tratamento hormonal em relação aos parâmetros endocrinológicos e histologia testicular. | De acordo com os questionários, os usuários apresentaram alterações fenotípicas desejadas, incluindo crescimento mamário (75%) e pele lisa (32%). Enquanto os usuários das clínicas A e B apresentavam níveis hormonais bastante virilizados, os usuários da clínica C apresentavam níveis séricos sanguíneos geralmente feminizados. A avaliação histológica revelou resultados altamente heterogêneos com cerca de 24% dos usuários apresentando espermatogênese qualitativamente normal.                                                                                                                                     | Apenas os usuários que não interromperam o tratamento hormonal apresentaram níveis sanguíneos feminizados no dia da cirurgia de mudança de sexo. Os que pararam se re-virilizaram rapidamente. Curiosamente, a histologia testicular foi altamente heterogênea, independentemente da estratégia de tratamento, um fenômeno que requer mais investigação. |
| SoRelle et al. (71)   | Retrospectivo        | 133 mulheres trans (média de 33 anos)       | Estradiol Oral 2-8mg/dia<br>Espironolactona 25-75 mg ou 200-300 mg/dia | Antes e após a exposição entre as duas populações | Avaliar o impacto em analitos laboratoriais comuns em indivíduos transgêneros antes e após o início do THT.                                   | Dentre os parâmetros hematológicos: estradiol e antiandrogênico provocaram diminuição dos níveis de hemácias, hemoglobina e hematócrito; Eletrólitos e marcadores de função renal: espironolactona não gerou alterações no potássio em 117 mulheres trans, houve diminuição significativa em níveis de sódio, albumina, níveis totais de cálcio e estradiol gerou diminuição significativa de creatinina; Hepáticos: diminuição significativa de TGP, fosfatase alcalina e bilirrubina total, e os níveis de fosfatase alcalina de mulheres trans foi menor em relação à linha de base de homens trans (antes do início da TH). | Mudanças ocorrem em vários parâmetros laboratoriais comuns para usuários em THT. Alguns valores laboratoriais mudaram para corresponder à identidade de gênero, enquanto outros permaneceram inalterados ou foram intermediários em relação aos valores basais.                                                                                          |

Continua

Continuação

| Autor e data           | Desenho             | População         | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                           | Controle                                              | Objetivo                                                                                                                                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conclusão     |
|------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| T'Sjoen et al.<br>(88) | Estudo transversal  | 50 mulheres trans | todos utilizaram ciproterona 50-100mg/dia oral<br>22 usuários de Estradiol 1.5mg gel<br>3 usuários de Estradiol 50mcg/24h transdérmico<br>19 usuários de Valerato de estradiol 2mg oral<br>1 de Estradiol 2mg oral<br>1 de Etinil estradiol 50mcg oral<br>1 usuário de Etinil estradiol 120mcg oral | Dados da amostra comparadas com da população em geral | Avaliação da composição corporal e da massa óssea de mulheres de meia idade submetidas a cirurgia de redesignação de sexo e hormonoterapia. | Não foram encontradas grandes diferenças nos parâmetros hormonais entre os participantes com Z-score ou O 2.0. Marcadores de renovação óssea foram comparáveis entre indivíduos com ou sem baixa massa óssea, indicando uma renovação óssea estável no momento da investigação. Não foram observadas diferenças significativas no tamanho ou densidade óssea entre usuários em uso de estrogênios transdérmicos versus orais. Baixa massa óssea não é incomum em pessoas transexuais M/F. Tamanho ósseo menor e uma massa muscular surpreendentemente menor em comparação com os homens parecem estar subjacentes a esses achados. |               |
| T'Sjoen et al.<br>(73) | Revisão Sistemática | Não se aplica     | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Não se aplica                                         | Fornecer uma revisão crítica da literatura publicada sobre o THT e monitoramento de longo prazo para transgêneros.                          | Apontamentos variados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Não se aplica |

Continua

Continuação

| Autor e data        | Desenho                 | População                                                                                                        | Exposição/<br>Intervenção | Controle                                                   | Objetivo                                                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Conclusão                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vita et al.<br>(33) | Coorte<br>retrospectivo | 32 usuários sendo<br>21 mulheres trans<br><br>(idade média de<br>25,2 ±7 anos e<br>média de idade de<br>23 anos) | Sem<br>informação         | Antes e após a<br>exposição<br>entre as duas<br>populações | E relatar os<br>efeitos hormonais<br>e metabólicos do<br>THT observados<br>em usuários<br>transgêneros. | Em comparação com a linha de base, em usuários mulher trans, a pressão arterial sistólica, contagem de glóbulos vermelhos, hemoglobina, hematócrito e testosterona total diminuíram significativamente, enquanto 17-β estradiol e SHBG aumentaram significativamente e em tendência significativa, respectivamente. Em usuários com mulheres transexuais, o 17-β estradiol correlacionou-se positivamente com SHBG e fosfatase alcalina e negativamente com colesterol total e HDL-c, enquanto a testosterona total correlacionou-se positivamente com pressão arterial sistólica, contagem de hemácias e hematócrito, e negativamente com SHBG. | Os dados estão parcialmente alinhados com outros estudos sobre o impacto do THT nos parâmetros hormonais e metabólicos em pessoas transgênero. As alterações metabólicas parecem, em geral, modestas, confirmando a segurança do THT. |

Continua

| Autor e data        | Desenho              | População                                    | Exposição/<br>Intervenção                                                                                                                                                      | Controle                                          | Objetivo                                                                                                                                                                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|----------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wiepjes et al. (89) | Coorte retrospectivo | 711 mulheres trans (26-46, média de 35 anos) | receberam acetato de ciproterona (50 a 100 mg por dia) combinado com valerato de estradiol oral (2 a 4 mg por dia) ou adesivo de estradiol (50 a 100 mg duas vezes por semana) | Antes e após a exposição entre as duas populações | Investigar se a densidade mineral óssea muda durante os primeiros 10 anos de THT e, como resultado, gerar informações sobre a necessidade de avaliar a saúde óssea em pessoas trans durante o atendimento regular ao usuário. | Z-score da espinha lombar aumentou tanto em mulheres trans como em homens trans. Após o início da TH, Z-score da espinha lombar = $-0,93 \pm 1,32$ ; após 10 anos de TH, a densidade mineral óssea da espinha lombar não estava diferente do início, porém o Z-score da espinha lombar foi de +0,22, maior comparado à primeira medição. Em mulheres trans com maiores concentrações de estradiol durante a TH, um aumento na densidade mineral óssea da espinha lombar foi encontrado, enquanto mulheres trans com baixas concentrações de estradiol foram associadas a uma diminuição na densidade mineral óssea da espinha lombar. | Este estudo mostrou que o THT não tem efeitos negativos na densidade mineral óssea, indicando que a avaliação regular da densidade mineral óssea durante o THT não é necessária. No entanto, um alto percentual de baixa densidade mineral óssea foi encontrado antes do THT, principalmente em mulheres trans. Portanto, a avaliação da densidade mineral óssea antes do início do THT pode ser considerada. |

\* Para estudos observacionais, adotou-se a metodologia de Newcastle Ottawa; para ensaios clínicos randomizados, a ferramenta de Risco de Viés da Cochrane; para revisões sistemáticas e meta-análises, Amstar II; para guidelines, AGREE II.

**Quadro 14** - Sumarização das avaliações dos critérios de inclusão e exclusão da terapia transexualizadora.

| Estudo             | Critério de Inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Critério de Exclusão |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Godano et al. (24) | <p>Antes de iniciar a terapia endócrina de redefinição sexual, o indivíduo deve ser avaliado por um profissional de saúde mental competente no assunto com expertise em psicologia sexual, que irá submeter o indivíduo a um período de avaliação diagnóstica de acordo com sua idade e condições de vida, em concordância com os Padrões de Cuidado do ONIG.</p> <p>Idade maior de 18 anos</p> <p>Capacidade de dar consentimento por escrito</p> <p>Diagnóstico preliminar por psiquiatra-psicólogo conforme DSM IV TR</p> <p>Avaliar elegibilidade mesmo daqueles que já iniciaram terapia hormonal por conta própria</p> <p>Ser informado dos efeitos e riscos</p> <p><b>As contra-indicações absolutas incluem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doenças graves [hipertensão arterial não compensada, cardiomiopatias dilatadas, acontecimentos tromboembólicos recentes ou reais, policitemia vera, doenças hepáticas ou biliares congênitas ou adquiridas graves, doença renal crônica avançada, otosclerose grave, porfiria]</li> <li>• doenças endócrino-metabólicas ( tireotoxicose aguda, síndrome de Cushing não compensada, prolactinomas, acromegalia, diabetes mellitus não compensada, dislipidemia grave, obesidade com índice de massa corporal &gt; 40 kg / m<sup>2</sup>, síndrome da apneia obstrutiva do sono)</li> <li>• afecções oncológicas ativas e meningiomas tratados</li> </ul> <p><b>As contra-indicações relativas incluem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doenças internas (hipertensão, doença cardíaca valvular, condições trombofílicas congênitas ou adquiridas, doença hepática, doença renal crônica)</li> <li>• doenças endócrino-metabólicas (diabetes mellitus, dislipidemia)</li> <li>• câncer anterior</li> <li>• fumar</li> <li>• alterações severas do ciclo de sono / vigília.</li> </ul> |                      |

Continua

| Estudo                   | Critério de Inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Critério de Exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Godano et al. (24)       | <p><b>Critérios de prontidão</b><br/> a consolidação do diagnóstico durante o período psiquiátrico-psicológico da avaliação prévia<br/> estabilidade mental, ou melhora de problemas psicossociais anteriores (dependência, sociopatias, neurose, etc.)<br/> boa saúde geral e estilos de vida (tabagismo, dieta, hipertensão, diabetes, etc.)<br/> capacidade de tomar hormônios de maneira responsável, incluindo o conhecimento do que os hormônios podem ou não fazer e seus riscos.<br/> Aceitação das prescrições endocrinológicas (drogas, dosagens e mudanças de estilo de vida) e concordar em realizar os exames prescritos.<br/> Síndrome de Klinefelter, síndrome do ovário policístico ou hiperplasia adrenal congênita não contra-indica terapia hormonal.<br/> * Exclusão de condições interssexo</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Moreno-Pérez et al. (25) | <p>Um relatório favorável da avaliação diagnóstica pelo profissional de saúde mental de acordo com os critérios do DSM-IV ou CID-10.<br/> Documentação de experiência de vida real por pelo menos três meses ou conclusão de um período de psicoterapia especificado pelo profissional de saúde mental da equipe após a avaliação inicial (normalmente de pelo menos três meses).<br/> O entendimento do indivíduo sobre as diferentes opções terapêuticas, incluindo seus benefícios (expectativas reais) e riscos para a saúde, a seleção da opção mais adequada, o compromisso do indivíduo em cumprir o monitoramento psicológico e endócrino estabelecido.<br/> Outros critérios exigidos por cada unidade de disforia de gênero geralmente incluem idade acima de 18 anos.</p>                                 | <p>Doença tromboembólica, doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral, doença hepática ativa (níveis de transaminases superiores a três vezes o limite superior normal), insuficiência renal, hipertrigliceridemia grave, obesidade mórbida, diabetes mal controlada, enxaqueca grave, história familiar de câncer de mama prolactinoma.</p> |
| Hembree, 2009(26)        | <p>Os adultos são elegíveis para tratamento hormonal sexual cruzado se:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cumprir os critérios do DSM IV-TR ou CID-10 para distúrbio de identidade de gênero ou transexualismo</li> <li>2. Não sofra de comorbidade psiquiátrica que interfira com o diagnóstico ou tratamento.</li> <li>3. Demonstrar conhecimento e compreensão dos resultados esperados do tratamento hormonal, bem como dos riscos e benefícios médicos e sociais;</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Risco muito alto de resultados adversos sérios<br/> Doença tromboembólica</p>                                                                                                                                                                                                                                                                       |



| Estudo               | Critério de Inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Critério de Exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hembree, 2009(26)    | <p>4. Ter experimentado um RLE documentado de pelo menos 3 meses de duração OU teve um período de psicoterapia (duração especificada pelo MHP após a avaliação inicial, geralmente um mínimo de 3 meses). Os adultos devem preencher os seguintes critérios de prontidão antes do tratamento com hormônios sexuais cruzados. O requerente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tem tido mais consolidação da identidade de gênero durante um RLE ou psicoterapia.</li> <li>2. Realizou alguns progressos no domínio de outros problemas identificados que levaram à melhoria ou à manutenção de uma saúde mental estável.</li> <li>3. É provável que tome hormônios de forma responsável.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                    | <p>Moderado a alto risco de resultados adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Macroprolactinoma</li> <li>– Disfunção hepática grave (transaminases 3 limite superior do normal)</li> <li>– Câncer de mama</li> <li>– Doença arterial coronariana</li> <li>– Doença cerebrovascular</li> <li>– Enxaquecas graves</li> </ul>                                                     |
| Hembree et al. (6)   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disforia de gênero persistente e bem documentada / incongruência de gênero</li> <li>2. Capacidade de tomar uma decisão plenamente informada e consentir no tratamento</li> <li>3. A maioria em um determinado país (se mais jovem, siga os critérios para adolescentes)</li> <li>4. Preocupações com a saúde mental, se presentes, devem ser razoavelmente bem controladas</li> </ol> <p>Exemplos de condições com características semelhantes são transtorno dismórfico corporal, transtorno de integridade da identidade corporal (uma condição na qual os indivíduos têm a sensação de que sua configuração anatômica como pessoa fisicamente capaz é de alguma forma incorreta ou inadequada) ou certas formas de eunuquismo a pessoa está preocupada ou se envolve em castração e / ou penectomia por razões que não são relacionadas à identidade de gênero).</p> | <p>Transgênero feminino</p> <p>Muito alto risco de resultados adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Doença tromboembólica</li> <li>– Risco moderado de resultados adversos:</li> <li>– Macroprolactinoma</li> <li>– Câncer de mama</li> <li>– Doença arterial coronariana</li> <li>– Doença cerebrovascular</li> <li>– Colelitíase</li> <li>– Hipertrigliceridemia</li> </ul> |
| Lapinski et al. (60) | <p>Ao cuidar de indivíduos transexuais, o médico deve aconselhar sobre os riscos da terapia com hormônio do sexo cruzado, especialmente antes do início da terapia e em cada consulta subsequente, pesando os riscos e benefícios para orientar a tomada de decisão terapêutica. É fundamental considerar os riscos no contexto da história familiar e das comorbidades médicas.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Para mulheres transexuais que usam terapia com estrogênio, os resultados adversos de alto risco incluem doença tromboembólica e os resultados adversos de risco moderado incluem hiperprolactinemia, câncer de mama, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, colelitíase e hipertrigliceridemia.</p>                                                                           |



| Estudo               | Critério de Inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Critério de Exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lapinski et al. (60) | A terapia hormonal não supervisionada não é recomendada e os médicos devem perguntar aos indivíduos sobre qualquer história de uso anterior de hormônios sem a supervisão de um médico.                                                                                                                                                                                                     | Dados esses riscos, é altamente recomendável que os médicos encorajaram a cessação do tabagismo, embora fumar não seja uma contra-indicação absoluta ao estrogênio. Se uma mulher transgênero tiver uma história anterior de câncer responsivo ao hormônio sexual (mama ou hipófise), é fundamental consultar um oncologista antes de iniciar a terapia. A terapia antiandrogênica é normalmente usada na terapia do câncer de próstata; entretanto, o papel do estrogênio no desenvolvimento do câncer de próstata é menos claro. Para aqueles com história familiar ou pessoal de tromboembolismo venoso, uma avaliação anticoagulante deve ser realizada para orientar a tomada de decisão na terapia antiplaquetária ou anticoagulante. |
| Cheung et al. (46)   | Antes do tratamento hormonal, sugerimos que os indivíduos devem compreender as mudanças físicas esperadas e o curso temporal dos efeitos (Quadro 4), efeitos adversos potenciais (Quadro 5) e a natureza irreversível de algumas mudanças (por exemplo, redução da voz com testosterona). A maioria dos efeitos começa dentro de alguns meses, mas os efeitos máximos podem levar 2–3 anos. | Contra-indicações relativas à terapia com testosterona ou estradiol (como policitemia, trombose, doença hepática ou insuficiência cardíaca) devem ser considerados.<br>Doença tromboembólica<br>Hipertrigliceridemia<br>Elevação da prolactina<br>Doença da vesícula biliar<br>Doença cardiovascular<br>Câncer de mama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Estudo               | Critério de Inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Critério de Exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oliphant et al. (68) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disforia de gênero persistente e bem documentada.</li> <li>• Capacidade de tomar uma decisão totalmente informada e consentir com o tratamento.</li> <li>• Maioridade.</li> <li>• Se houver problemas médicos ou mentais significativos, eles devem ser razoavelmente bem controlados.</li> </ul> <p><b>Condições de cautela:</b></p> <p>Fumante atual ou recente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, fibrilação atrial</li> <li>• História ou história familiar de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda (TVP)</li> <li>• Fatores de risco cardiovascular - Índice de massa corporal (IMC) &gt; 30, hiperlipidemia, hipertensão</li> <li>• Enxaqueca</li> <li>• História de cânceres sensíveis a hormônios, por exemplo, mama, próstata, útero, testículo</li> <li>• Possíveis interações medicamentosas</li> <li>• Apneia do sono</li> <li>• Variações de sexo para algumas pessoas intersexo</li> </ul> | <p>Complicações potenciais para terapia feminizante:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolismo venoso:</li> <li>• particularmente se tiver &gt; 40 anos</li> <li>• mais comum nos primeiros 2 anos de tratamento</li> <li>• risco reduzido de estrogênio transdérmico</li> <li>• se tiver idade &gt; 40 anos ou outros riscos de TVP, considere mudar para estrogênio transdérmico</li> <li>• Doença cardiovascular - perfil lipídico adverso, hipertensão</li> <li>• Resistência à insulina</li> <li>• Disfunção hepática</li> <li>• cálculos biliares</li> <li>• Alterações no humor e libido</li> <li>• Pequeno risco de osteoporose, câncer de mama e (raramente) hiperprolactinemia.</li> </ul> |

**Quadro 15** - Valores de referência dos exames laboratoriais.

| Exame Laboratorial                                                                                | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hematócrito ou hemoglobina</b>                                                                 | <p>Valor de referência - valerato de estradiol IM ou SC ou estradiol VO - Hb (g/dL) - valor basal médio – 11,6 e basal desvio padrão – 11,0 - 16,0. (57)</p> <p>Valor de referência – valerato de estradiol IM ou SC ou estradiol VO - Hct (%) - valor basal médio – 35-47 e desvio padrão - 34-48,8. (57)</p> <p>Valor de referência - estradiol SL + espironolactona VO - Hb (g/dL) - valor basal médio -15,4 e desvio padrão - 13,5 - 16,0. (83)</p> <p>Valor de referência - estradiol VO + espironolactona VO - Hb (g/dL) - valor basal médio - 13,9 e desvio padrão - 11,7 - 16,3. (71)</p> <p>Valor de referência – estradiol VO + espironolactona VO - Hct (%) – valor basal médio – 41,6 e desvio padrão - 35,9 - 48,7. (71)</p> <p>Valor de referência – estradiol VO ou TD ou tópica + acetato de ciproterona VO – Hct (%) - valor basal médio – 41,0 e desvio padrão - <math>\pm</math> 2,4. (88)</p>                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Transaminases hepáticas<br/>(TGO- AST/TGP- ALT)</b><br><br><b>Fosfatase alcalina e gama GT</b> | <p>Valor de referência laboratorial - estradiol VO + espironolactona VO – ALT (UI/L) – valor basal médio – 18 e desvio padrão 8-62. (71)</p> <p>Valor de referência laboratorial – estradiol VO + espironolactona VO – AST(UI/L) - valor basal médio -19 e desvio padrão – 10-47. (71)</p> <p>Valor de referência laboratorial - estradiol VO + espironolactona VO - Fosfatase alcalina (UI/L) - valor basal médio - 62,3 e desvio padrão - 33-105. (71)</p> <p>Valor de referência - acetato de goserrelina SC + valerato de estradiol VO - TGO (UI/L) - valor basal - 11,8; TGP (UI/L) - valor basal - 15; GGT (UI/L) 12,63. (30)</p> <p>Valor de referência - etinilestradiol VO + acetato de ciproterona VO - AST (UI/L) - valor basal - 19,5; ALT (UI/L) - valor basal - 26,6; GGT (UI/L) - valor basal - 26,3. (33)</p> <p>Valor de referência - valerato de estradiol VO ou estradiol TD + acetato de ciproterona - TGO (UI/L) - valor médio basal - 18 e desvio padrão 15-21; TGP (UI/L) - valor médio basal - 21 e desvio padrão 14-25; GGT (UI/L) - valor médio basal - 19 e desvio padrão (15-25). (45)</p> |

Continua

| Exame Laboratorial                                           | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Glicose (mg/dL), insulina (mcu/mL), HOMA- IR</b>          | Valor de referência do laboratório – estradiol VO + espironolactona VO - Glicose (mg/dL)- valor basal médio – 92, desvio padrão – 67-130. (71)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Perfil lipídico – Triglicérides, colesterol, HDL, LDL</b> | <p>Valor de referência – estradiol VO + espironolactona VO – TG (triglicérideo) (mg/dL)- valor basal – 115 e desvio padrão 38 - 376, colesterol total (mg/dL) – valor basal – 178 e desvio padrão 110-251, HDL(mg/dL)- valor basal 54 e desvio padrão 32-94, LDL (mg/dL) – valor basal – 93 e desvio padrão 19-181. (71)</p> <p>Valor de referência - 17 β estradiol SL ou estradiol TD ou valerato de estradiol - TG (triglicérides) (mg/dL) - valor basal - 71,5 e desvio padrão 37,5; colesterol total (mg/dL) - valor basal 171 e desvio padrão 50; HDL (mg/dL) - valor basal 58,5 e desvio padrão 16; LDL (mg/dL) - valor basal - 97 e desvio padrão 42. (51)</p> <p>Valor de referência - acetato de gossierrelina SC + valerato de estradiol VO -TG (triglicérides) (mg/dL) - valor basal - 106,1; colesterol total (mg/dL) - valor basal - 188,84; TGO (UI/L) - valor basal - 11,8; TGP (UI/L) - valor basal - 15; GGT (UI/L) 12,63. (30)</p> <p>Valor de referência - espironolactona VO - HDL (nmol/L) - valor basal - 1,25. (82)</p> <p>Valor de referência - acetato de ciproterona VO - HDL (nmol/L) - valor basal - 1,07. (82)</p> |
| <b>LH</b>                                                    | <p>Valor de referência – estrogênio equino conjugado VO + acetato de ciproterona VO - LH (U/L) - valor basal – 6,6 e desvio padrão- 3,0-26,5. (34)</p> <p>Valor de referência – estradiol VO ou estradiol TD + acetato de ciproterona VO - LH (UI/L) - valor basal – 28 e desvio padrão - ± 17. (88)</p> <p>Valor de referência - estrogênio TD + acetato de ciproterona VO – LH (UI/L) - valor basal - 4,1 e desvio padrão ± 2,7. (35)</p> <p>Valor de referência - estrogênio TD + leuprolida IM – LH (UI/L) - valor basal - 5,2 e desvio padrão ± 2,4. (35)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Exame Laboratorial  | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Testosterona</b> | <p>Valor de referência- valerato de estradiol IM ou SC ou estradiol VO - Testosterona (ng/dL) - valor basal - 0,4 ng/dL. (57)</p> <p>Valor de referência – estradiol VO + espironolactona VO- Testosterona (ng/dL) - valor basal - 55 ng/dL e desvio padrão - 3 - 709 ng/dL. (71)</p> <p>Valor de referência - estrogênio equino conjugado VO + acetato de ciproterona VO - Testosterona (ng/dL) - valor basal - 18 ng/dL e desvio padrão. (34)</p> <p>Valor de referência – estradiol VO ou TD ou tópica + acetato de ciproterona VO - Testosterona (ng/dL) - valor basal – 33 e desvio padrão - <math>\pm 12</math>. (88)</p> <p>Valor de referência - 17 <math>\beta</math> estradiol SL ou estradiol TD ou valerato de estradiol - Testosterona (ng/dL) - valor basal - 405 e desvio padrão 265. (51)</p> <p>Valor de referência - estrogênio TD + acetato de ciproterona VO - Testosterona (nmol/L) - valor basal - 16,3 e desvio padrão <math>\pm 8,3</math>. (35)</p> <p>Valor de referência - estrogênio TD + leuprolida IM - Testosterona (nmol/L) - valor basal - 22,2 e desvio padrão <math>\pm 7,6</math>. (35)</p> <p>Valor de referência - acetato de goserrelina SC + valerato de estradiol VO - Testosterona (nmol/L) - valor basal - 0,62. (30)</p> <p>Valor de referência - acetato de goserrelina SC + valerato de estradiol VO - Testosterona (nmol/L) - valor basal 0,59. (85)</p> <p>Valor de referência - etinilestradiol VO + acetato de ciproterona VO - Testosterona (nmol/L) - valor basal - 1,1 e desvio padrão 1,2. (33)</p> <p>Valor de referência - valerato de estradiol VO ou estradiol TD + acetato de ciproterona - Testosterona (nmol/L) - valor médio basal - 0,6 e desvio padrão 0,5-0,8. (45)</p> <p><b>TESTOSTERONA LIVRE</b></p> <p>Valor de referência – estradiol VO ou TD ou tópica + acetato de ciproterona VO - Testosterona livre (ng/dL) - valor basal – 0,35 e desvio padrão - <math>\pm 0,2</math>. (88)</p> <p>Valor de referência - 17 <math>\beta</math> estradiol SL ou estradiol TD ou valerato de estradiol - Testosterona livre (ng/dL)- valor basal - 11,4 e desvio padrão 6,7. (51)</p> |

| Exame Laboratorial | Valores de referência apontados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FSH</b>         | <p>Valor de referência – estrogênio equino conjugado VO + acetato de ciproterona VO - FSH (UI/L) - valor basal – 10,0 e desvio padrão- 1,5-36,5. (34)</p> <p>Valor de referência – estradiol VO ou TD ou tópica + acetato de ciproterona VO - FSH (UI/L) - valor basal – 43 e desvio padrão - 26-60. (88)</p> <p>Valor de referência - estrogênio TD + acetato de ciproterona VO - LH(UI/L) - valor basal - 3,6 e desvio padrão <math>\pm</math> 2,8. (35)</p> <p>Valor de referência - estrogênio TD + leuprolida IM - LH(UI/L) - valor basal - 4,7 e desvio padrão <math>\pm</math> 3,7. (35)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Estradiol</b>   | <p>Valor de referência – valerato de estradiol IM ou SC ou estradiol VO - Estradiol (pg/dL) - valor basal - 207 e desvio padrão – 114-265. (57)</p> <p>Valor de referência – estradiol VO + espironolactona VO - Estradiol (pg/dL) - valor basal - 73,0 e desvio padrão – 37,0-619,0. (71)</p> <p>Valor de referência – estrogênio equino conjugado VO + acetato de ciproterona VO - Estradiol (pg/dL) - valor basal – 36,6 e desvio padrão- 13,0-92,0. (34)</p> <p>Valor de referência - 17 <math>\beta</math> estradiol SL ou estradiol TD ou valerato de estradiol - Estradiol (pg/dL) - valor basal - 405 e desvio padrão 265. (51)</p> <p>Valor de referência - estrogênio TD + acetato de ciproterona VO - estradiol(pmol/L) - valor basal - 320,5 e desvio padrão <math>\pm</math> 288,2. (35)</p> <p>Valor de referência - estrogênio TD + leuprolida IM - estradiol (pmol/L) - valor basal - 311,3 + e desvio padrão <math>\pm</math> 337,4. (35)</p> <p>Valor de referência - acetato de gosserrelina SC + valerato de estradiol VO - Estradiol (pmol/L) - valor basal - 923,62. (30)</p> <p>Valor de referência - acetato de gosserrelina SC + valerato de estradiol VO - Estradiol (pmol/L) - valor basal 661,0. (85)</p> <p>Valor de referência - etinilestradiol VO + acetato de ciproterona VO - Estradiol (pmol/L) - valor basal - 237,9 e desvio padrão 177,7. (33)</p> <p>Valor de referência - valerato de estradiol VO ou estradiol TD + acetato de ciproterona - Estradiol (pmol/L) - valor médio basal -228 e desvio padrão 158-337. (45)</p> |

**Quadro 16** - Sumarização da periodicidade de acompanhamento de exames laboratoriais nos estudos analisados.

|                                                        | 3 meses                                                                        | 6 meses                                                                             | 12 meses                                                                               | 24 meses             |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Testosterona                                           | Chen et al. (45)<br>Greene et al. (57)<br>Gava et al. (35)<br>Vita et al. (33) | SoRelle et al. (71)<br>Cunha et al. (34)<br>Deutsch et al. (51)<br>Gava et al. (35) | Gava et al. (35)<br>Mueller et al. (30)<br>Mueller et al. (85)<br>Oliphant et al. (68) | Mueller et al. (85)  |
| Perfil lipídico (triglicerídeos, LDL, HDL, colesterol) |                                                                                | SoRelle et al. (71)<br>Deutsch et al. (51) <sup>5</sup>                             | Mueller et al. (30)<br>Fung et al. (82)<br>Oliphant et al. (68)                        |                      |
| Hemoglobina e hematócrito                              | Greene et al. (57)                                                             | SoRelle et al. (71)                                                                 |                                                                                        |                      |
| FSH                                                    | Gava et al. (35)                                                               | Cunha et al. (34)<br>Gava et al. (35)                                               | Gava et al. (35)                                                                       |                      |
| LH                                                     | Gava et al. (35)                                                               | Cunha et al. (34)<br>Gava et al. (35)                                               | Gava et al. (35)                                                                       |                      |
| Estradiol                                              | Greene et al. (57)<br>Gava et al. (35)<br>Vita et al. (33)<br>Chen et al. (45) | SoRelle et al. (71)<br>Cunha et al. (34)<br>Gava et al. (35)                        | Gava et al. (35)<br>Mueller et al. (30)<br>Mueller et al. (85)<br>Oliphant et al. (68) | Mueller et al. (85)  |
| Hemoglobina Glicada                                    |                                                                                |                                                                                     | Oliphant et al. (68)                                                                   |                      |
| Prolactina                                             |                                                                                |                                                                                     |                                                                                        | Oliphant et al. (68) |

\* Hembree et al. (6), Lapinski et al. (60), Cheung et al. (46) e Oliphant et al. (68) recomendam avaliar os hormônios sexuais a cada três meses no primeiro ano e depois uma ou duas vezes por ano para monitorar a concentração de hormônios e desenvolvimento dos eventos adversos.

**Quadro 17** - Sumarização dos eventos adversos relatadas nos estudos.

| Estudo                   | N                                    | Tratamento                                                                        | Efeito                                            |
|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Deutsch et al. (51)      | 23 (16 completaram o estudo)         | 17 B-estradiol miconizado SL 4mg/dia + espironolactona VO 100 a 200mg/dia         | Aumento da PA Sistólica e Diastólica              |
| Wiepjes et al. (28)      | 231                                  | Acetato de ciproterona VO 50 a 100mg/dia + estradiol TD 50 a 100mcg 2x na semana  | Diminuição de densidade mineral óssea             |
| Wiepjes et al. (28)      |                                      |                                                                                   | Aumento de peso corporal                          |
| Klaver et al. (27)       | 18                                   | Acetato de ciproterona VO 50 mg/dia + etinilestradiol VO 100mcg/dia               | Aumento de peso corporal                          |
| Giltay et al. (56)       | 15                                   |                                                                                   | Diminuição de fenilalanina, triptofano e tirosina |
| Nota et al. (67)         | Prospectivo: 61<br>Retrospectivo: 38 | Acetato de ciproterona VO 50mg/dia + valerato de estradiol TD 100mcg 2x na semana | Aumento de prolactina                             |
| Bettocchi et al. (78)    | 25                                   | Acetato de ciproterona VO 100mg/dia + valerato de estradiol TD 100mg/dia          | Preservação da função erétil                      |
| Klaver et al. (27)       | 16                                   | Estradiol SL 4mg/dia + espironolactona VO 100mg/dia                               | Aumento de peso corporal                          |
| Arnold et al. (77)       | 676                                  | Estradiol TD 4mg/dia + espironolactona VO 200mg/dia                               | Tromboembolismo                                   |
| Brown e Jones (41)       | 3556                                 | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                | Câncer de mama                                    |
| Moreno-Pérez et al. (25) |                                      |                                                                                   | Não ocorreu                                       |
| McFarlane et al. (62)    |                                      |                                                                                   | Alteração de enzimas hepáticas                    |
| Godano et al. (24)       |                                      |                                                                                   | Aumento de prolactina                             |
| Hembree et al. (26)      |                                      |                                                                                   | Aumento de bilirrubina                            |
| Moreno-Pérez et al. (25) |                                      | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                | Coletitíase                                       |
| Moreno-Pérez et al. (25) |                                      |                                                                                   | Câncer de próstata                                |
| Moreno-Pérez et al. (25) |                                      |                                                                                   | Depressão                                         |
| Moreno-Pérez et al. (25) |                                      |                                                                                   | Tromboembolismo                                   |
| McFarlane et al. (62)    |                                      |                                                                                   | Não ocorreu                                       |
| Moreno-Pérez et al. (25) |                                      |                                                                                   |                                                   |
| Moreno-Pérez et al. (25) |                                      |                                                                                   |                                                   |
| Hembree et al. (26)      |                                      |                                                                                   |                                                   |
| Hembree et al. (6)       |                                      |                                                                                   |                                                   |
| Vita et al. (33)         | 21                                   |                                                                                   |                                                   |
| Godano et al. (24)       |                                      |                                                                                   |                                                   |

Continua  
Continuação

| Estudo                | N    | Tratamento                                                                                                                                                                                                           | Efeito                                                                                                              |
|-----------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hembree et al. (26)   | 7    | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                                                                                                                                                   | Aumento da PA Sistólica e Diastólica                                                                                |
| Hembree et al. (6)    |      |                                                                                                                                                                                                                      | Alterações no sono                                                                                                  |
| Künzel et al. (84)    |      |                                                                                                                                                                                                                      | Meningioma                                                                                                          |
| McFarlane et al. (62) |      |                                                                                                                                                                                                                      | Prolactinoma                                                                                                        |
| McFarlane et al. (62) |      |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     |
| T'Sjoen et al. (73)   |      | Valerato de estradiol VO 4 mg/dia ou valerato de estradiol IM 10 mg/10 dias ou valerato de estradiol IM 20 mg/2 semanas ou adesivo de estradiol 100 mcg/dia + ciproterona 50 mg/dia ou espironolactona VO 200 mg/dia | Aumento de prolactina - não é dada a correlação do esquema terapêutico específico com o efeito adverso              |
| T'Sjoen et al. (73)   |      | Valerato de estradiol VO 4 mg/dia ou valerato de estradiol IM 10 mg/10 dias ou valerato de estradiol IM 20 mg/2 semanas ou adesivo de estradiol 100 mcg/dia + ciproterona 50 mg/dia ou espironolactona VO 200 mg/dia | Aumento de densidade mineral óssea - não é dada a correlação do esquema terapêutico específico com o efeito adverso |
| T'Sjoen et al. (73)   |      | Valerato de estradiol VO 4 mg/dia ou valerato de estradiol IM 10 mg/10 dias ou valerato de estradiol IM 20 mg/2 semanas ou adesivo de estradiol 100 mcg/dia + ciproterona 50 mg/dia ou espironolactona VO 200 mg/dia | Aumento de peso - não é dada a correlação do esquema terapêutico específico com o efeito adverso                    |
| de Blok et al. (49)   | 2260 | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                                                                                                                                                   | Câncer de mama                                                                                                      |
| Fernandez et al. (52) | 124  | Estradiol VO 1 a 10mg/dia + Espironolactona 100 a 400mg por dia                                                                                                                                                      | Aumento de peso                                                                                                     |
| Wiepjes et al. (89)   | 711  | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                                                                                                                                                   | Aumento e diminuição da densidade mineral óssea                                                                     |
| Jain et al. (83)      | 92   | Estradiol SL 2 a 6 mg/dia + Acetato de medroxiprogesterona SL 5 a 10 mg/dia ou IM 150 mg/3 meses                                                                                                                     | Mudanças de humor                                                                                                   |
| Jain et al. (83)      | 92   | Estradiol SL 2 a 6 mg/dia + espironolactona 100 a 200 mg/dia                                                                                                                                                         | Aumento de prolactina                                                                                               |
| SoRelle et al. (71)   | 133  | Estradiol VO 2 a 8 mg/dia + espironolactona 25 a 75 ou 200 a 300 mg/dia                                                                                                                                              | Alterações de enzimas hepáticas                                                                                     |
| Defreyne et al. (50)  |      | Etinilestradiol                                                                                                                                                                                                      | Mortalidade cardiovascular (tabagistas ou ex-fumantes)                                                              |

Continua

Continuação

| Estudo                      | N | Tratamento                                                                                               | Efeito                                           |
|-----------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Defreyne et al. (50)        |   | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                                       | Infarto agudo do miocárdio                       |
| Defreyne et al. (50)        |   | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                                       | Ataque isquêmico transitório                     |
| Defreyne et al. (50)        |   | Estradiol VO                                                                                             | Tromboembolismo                                  |
| Johannes Fuss et al. (2019) | 8 | Estradiol gel TD 1,2 a 3,6 mg/dia ou estradiol VO 2 a 4 mg/dia + acetato de ciproterona VO 2 a 25 mg/dia | Não ocorreu                                      |
| Nguyen et al. (66)          |   | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                                       | Diminuição da espessura do córtex                |
| Nguyen et al. (66)          |   | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                                       | Diminuição das medidas volumétricas subcorticais |
| Nguyen et al. (66)          |   | Sem informação de esquema terapêutico especificado                                                       | Ampliação do sistema ventricular                 |

**Abreviaturas:** SL – sublingual; VO – via oral; TD – transdérmico; mg – miligrama; mcg – micrograma; DMO- densidade mineral óssea; PA – pressão arterial.

A análise do risco de viés dos estudos foi realizada com as ferramentas Newcastle Ottawa, ROB 1.0 e ROBIS-I (Quadro 18), AMSTAR II (Quadro 19) e AGREE II (Quadro 20).

**Quadro 18** - Análise do Risco de Viés dos Estudo Seleccionados.

| Coorte                | Seleção                                |                               |                           | Comparabilidade                                                                  |                                                             |                                        | Desfecho                 |                                                                        |                                       | Total |
|-----------------------|----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| Estudo                | Representatividade e da coorte exposta | Seleção da coorte não exposta | Determinação da Exposição | Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo | Comparabilidade de das coortes baseada no desenho e análise | Controle para qualquer fator adicional | Avaliação dos resultados | Foi o acompanhamento longo o suficiente para que os resultados ocorram | Adequação dos seguimentos das coortes |       |
| Adeleye et al. (76)   |                                        | *                             | *                         |                                                                                  | *                                                           | *                                      | *                        | *                                                                      | *                                     | 7     |
| Aranda et al. (18)    |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                           |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 7     |
| Arnold et al. (77)    |                                        |                               | *                         |                                                                                  |                                                             |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 4     |
| Bettocchi et al. (78) |                                        |                               | *                         |                                                                                  |                                                             |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 4     |
| Bisschop et al. (29)  |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                           |                                        | *                        |                                                                        | *                                     | 6     |
| de Blok et al. (79)   |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                           | *                                      | *                        | *                                                                      | *                                     | 8     |
| De Blok et al. (49)   | *                                      | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                           |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 8     |
| Broulik et al. (40)   |                                        |                               | *                         |                                                                                  | *                                                           | *                                      | *                        | *                                                                      | *                                     | 6     |
| Brown e Jones (41)    | *                                      |                               | *                         | *                                                                                |                                                             |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 6     |
| Chan et al. (44)      |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                           |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 7     |
| Chen et al. (45)      |                                        |                               | *                         |                                                                                  | *                                                           |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 5     |
| Cunha et al. (34)     |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                           |                                        | *                        |                                                                        | *                                     | 6     |

| Coorte                | Seleção                                |                               |                           | Comparabilidade                                                                  |                                                          |                                        | Desfecho                 |                                                                        |                                       | Total |
|-----------------------|----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| Estudo                | Representatividade e da coorte exposta | Seleção da coorte não exposta | Determinação da Exposição | Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo | Comparabilidade das coortes baseada no desenho e análise | Controle para qualquer fator adicional | Avaliação dos resultados | Foi o acompanhamento longo o suficiente para que os resultados ocorram | Adequação dos seguimentos das coortes |       |
|                       |                                        |                               |                           |                                                                                  |                                                          |                                        |                          |                                                                        |                                       |       |
| De Roo et al. (70)    |                                        | *                             | *                         |                                                                                  | *                                                        |                                        |                          | *                                                                      | *                                     | 5     |
| Deutsch et al. (51)   |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 7     |
| Fernandez et al. (52) | *                                      | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 8     |
| Fisher et al. (53) b  |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        | *                                      | *                        | *                                                                      | *                                     | 8     |
| Fung et al. (82)      |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        | *                                      | *                        | *                                                                      | *                                     | 8     |
| Gava et al. (35)      |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        | *                                      | *                        | *                                                                      | *                                     | 8     |
| Gava et al. (54)      |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        | *                                      | *                        | *                                                                      | *                                     | 8     |
| Giltay et al. (55)    |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        |                                        | *                        |                                                                        |                                       | 5     |
| Giltay et al. (56)    |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        |                                        | *                        | *                                                                      |                                       | 6     |
| Greene et al. (57)    |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 7     |
| Jacobeit et al. (59)  |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        | *                                      | *                        | *                                                                      |                                       | 7     |
| Jain et al. (83)      | *                                      | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 8     |
| Loverro et al. (61)   |                                        | *                             | *                         |                                                                                  | *                                                        |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 6     |
| Mueller et al. (85)   |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        | *                                      | *                        | *                                                                      |                                       | 7     |
| Mueller et            |                                        | *                             | *                         | *                                                                                | *                                                        |                                        | *                        | *                                                                      | *                                     | 7     |



|                                |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|
| Van<br>Caenegem<br>et al. (43) | * | * | * | * | * | * | * | * |  | 8 |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|

Continua

| Caso Controle            | Seleção                           |                                                |                                               |                                                    | Comparabilidade                                          |                                                    | Desfecho                       |                                                    |                                          | Total |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| Estudo                   | A definição do caso é adequada?   | Representatividade e dos casos                 | Seleção dos controles                         | Definição dos controles                            | Comparabilidade das coortes baseada no desenho e análise | * controle do estudo para qualquer fator adicional | Averiguaã o da exposição       | Mesmo método de averiguação para casos e controles | Taxa de não resposta                     |       |
| Chrisostom o et al. (80) | *                                 | *                                              |                                               | *                                                  | *                                                        | *                                                  |                                |                                                    | *                                        | 6     |
| Dadasovich et al. (48)   | *                                 | *                                              |                                               |                                                    |                                                          |                                                    | *                              |                                                    |                                          | 3     |
| Elaut et al. (81)        | *                                 | *                                              | *                                             | *                                                  | *                                                        |                                                    | *                              | *                                                  |                                          | 6     |
| Fisher et al. (53) a     | *                                 | *                                              |                                               |                                                    |                                                          |                                                    | *                              |                                                    |                                          | 3     |
| Grynberg et al. (58)     | *                                 | *                                              |                                               |                                                    |                                                          |                                                    | *                              |                                                    |                                          | 3     |
| T'Sjoen et al. (88)      | *                                 | *                                              |                                               |                                                    |                                                          |                                                    | *                              |                                                    |                                          | 3     |
| ROB-1                    | Viés de seleção                   |                                                | Viés de performance                           | Viés de detecção                                   |                                                          | Viés de atrito                                     | Viés de relato                 | Outros vieses                                      | Conclusão                                |       |
|                          | 1. Geração da sequência aleatória | 2. Ocultação de alocação                       | 3. Cegamento de participantes e profissionais | 4. Cegamento de avaliadores de desfecho            |                                                          | 5. Desfechos incompletos                           | 6. Relato de desfecho seletivo | 7. Outras fontes de viés                           |                                          |       |
| Meriggiola et al. (63)   | Risco de viés incerto             | Risco de viés incerto                          | Alto risco de viés                            | Risco de viés incerto                              |                                                          | Baixo risco de viés                                | Risco de viés incerto          | Baixo risco de viés                                | Risco de viés incerto                    |       |
| Pelusi et al. (69)       | Risco de viés incerto             | Alto risco de viés                             | Risco de viés incerto                         | Risco de viés incerto                              |                                                          | Baixo risco de viés                                | Baixo risco de viés            | Baixo risco de viés                                | Empate entre risco incerto e baixo risco |       |
|                          |                                   |                                                |                                               |                                                    |                                                          |                                                    |                                |                                                    |                                          |       |
| ROBIS-I                  | Viés devido a confusão            | Viés na seleção de participantes para o estudo | Viés na classificação das intervenções        | Viés devido a desvios das intervenções pretendidas |                                                          | Viés devido a dados ausentes                       | Viés na medição dos resultados | Viés na seleção do resultado relatado              | Viés geral                               |       |
| Metzger e Boettger (64)  | Moderado                          | Moderado                                       | Baixo                                         | moderado                                           |                                                          | Baixo                                              | Sério                          | Sério                                              | Moderado-Sério                           |       |
| Wilson et                | Baixo                             | Baixo                                          | Moderado                                      | Baixo                                              |                                                          | Baixo                                              | Sério                          | Baixo                                              | Baixo                                    |       |

|          |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| al. (75) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|

**Quadro 19** - Análise do Risco de Viés das Revisões Sistemáticas Seleccionadas por meio de Amstar II.

| <b>Autor/data</b>     | <b>1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PI/ECO?</b> | <b>2. A revisão continha uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão e o justificava quaisquer desvios significativos do protocolo?</b> | <b>3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?</b> | <b>4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?</b> | <b>5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?</b> | <b>6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?</b> | <b>7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?</b> |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klaver et al. (27)    | não                                                                                                             | sim                                                                                                                                                                                       | sim                                                                                                     | não                                                                                         | não                                                                            | não                                                                          | sim                                                                                                    |
| Defreyne et al. (50)  | sim                                                                                                             | não                                                                                                                                                                                       | sim                                                                                                     | sim                                                                                         | sim                                                                            | sim                                                                          | não                                                                                                    |
| McFarlane et al. (62) | sim                                                                                                             | não                                                                                                                                                                                       | sim                                                                                                     | sim parcial                                                                                 | não                                                                            | não                                                                          | sim                                                                                                    |
| Nguyen et al. (66)    | não                                                                                                             | não                                                                                                                                                                                       | sim                                                                                                     | não                                                                                         | não                                                                            | não                                                                          | não                                                                                                    |
| T'Sjoen et al. (73)   | não                                                                                                             | não                                                                                                                                                                                       | sim                                                                                                     | sim                                                                                         | não                                                                            | não                                                                          | não                                                                                                    |
| Velho et al. (74)     | sim                                                                                                             | sim parcial                                                                                                                                                                               | sim                                                                                                     | sim parcial                                                                                 | sim                                                                            | sim                                                                          | sim                                                                                                    |

Continua

| <b>Autor/data</b>     | <b>8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?</b> | <b>9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?</b> | <b>10. Os autores da revisão informaram sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?</b> | <b>11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?</b> | <b>12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?</b> | <b>13. Os autores da revisão consideraram RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?</b> |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klaver et al. (27)    | sim parcial                                                                              | sim                                                                                                                                                       | não                                                                                                            | sim                                                                                                                                     | sim                                                                                                                                                                                               | sim                                                                                                                        |
| Defreyne et al. (50)  | sim                                                                                      | não                                                                                                                                                       | não                                                                                                            | não meta-análise                                                                                                                        | não meta-análise                                                                                                                                                                                  | não                                                                                                                        |
| McFarlane et al. (62) | sim parcial                                                                              | não                                                                                                                                                       | não                                                                                                            | não meta-análise                                                                                                                        | não meta-análise                                                                                                                                                                                  | não                                                                                                                        |
| Nguyen et al. (66)    | sim                                                                                      | não                                                                                                                                                       | não                                                                                                            | não meta-análise                                                                                                                        | não meta-análise                                                                                                                                                                                  | não                                                                                                                        |
| T'Sjoen et al. (73)   | não                                                                                      | não                                                                                                                                                       | não                                                                                                            | não meta-análise                                                                                                                        | não meta-análise                                                                                                                                                                                  | não                                                                                                                        |
| Velho et al. (74)     | sim                                                                                      | não                                                                                                                                                       | não                                                                                                            | não meta-análise                                                                                                                        | não meta-análise                                                                                                                                                                                  | não                                                                                                                        |

| <b>Autor/data</b>     | <b>14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?</b> | <b>15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de estudo pequeno) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?</b> | <b>16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?</b> |              |         |                    |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|--------------------|
| Klaver et al. (27)    | não                                                                                                                                                  | sim                                                                                                                                                                                                                        | não                                                                                                                                                                      | 1 crítico    | 7 leves | Baixa              |
| Defreyne et al. (50)  | sim                                                                                                                                                  | não meta-análise                                                                                                                                                                                                           | sim                                                                                                                                                                      | 4 críticos   | 1 leve  | Criticamente baixa |
| McFarlane et al. (62) | não                                                                                                                                                  | não meta-análise                                                                                                                                                                                                           | sim                                                                                                                                                                      | 3 críticos   | 5 leves | Criticamente baixa |
| Nguyen et al. (66)    | não                                                                                                                                                  | não meta-análise                                                                                                                                                                                                           | sim                                                                                                                                                                      | 5 críticos   | 5 leves | Criticamente baixa |
| T'Sjoen et al. (73)   | não                                                                                                                                                  | não meta-análise                                                                                                                                                                                                           | sim                                                                                                                                                                      | 4 críticos   | 7 leves | Criticamente baixa |
| Velho et al. (74)     | não                                                                                                                                                  | não meta-análise                                                                                                                                                                                                           | sim                                                                                                                                                                      | 2,5 críticos | 2 leves | Criticamente baixa |

**Quadro 20** - Análise do Risco de Viés dos Consensos por meio de AGREE II.

|                          | <b>Escopo e Finalidade</b> | <b>Envolvimento das Partes Interessadas</b> | <b>Rigor do Desenvolvimento</b> | <b>Clareza da Apresentação</b> | <b>Aplicabilidade</b> | <b>Independência Editorial</b> | <b>1. Classifique a qualidade global desta NOC.</b> | <b>2. Eu recomendaria o uso desta NOC</b> |
|--------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Godano et al. (24)       | 6                          | 2,5                                         | 1,5                             | 3,6                            | 1,25                  | 1                              | 3                                                   | NÃO                                       |
| Hembree et al. (26)      | 6                          | 6,5                                         | 5,88                            | 6,33                           | 3,5                   | 6                              | 6                                                   | SIM                                       |
| Hembree et al. (6)       | 6                          | 6,33                                        | 6                               | 6,67                           | 3,5                   | 6,5                            | 6                                                   | SIM                                       |
| Moreno-Pérez et al. (25) | 6,6                        | 3,6                                         | 2,13                            | 6,67                           | 2,25                  | 4                              | 4                                                   | NÃO                                       |
| Lapinski, et al. (60)    | 4,6                        | 2,6                                         | 1,625                           | 5                              | 5                     | 7                              | 4,3                                                 | sim                                       |

## 6 DISCUSSÃO

O recorte temporal escolhido teve como objetivo unificar as informações acerca do emprego da THT. A data de corte em si foi escolhida com base no período que precede a publicação dos consensos que passaram orientar as condutas adotadas pelos prescritores quanto a prescrição dos hormônios.

Foram excluídos os estudos que tiveram em meio a sua população usuários que receberam THT antes dos 18 anos ou que passaram por supressão de puberdade. Isso foi feito objetivando obter dados mais homogêneos em uma população cujas principais mudanças fisiológicas da puberdade já se encontravam consolidadas, reduzindo os fatores de confusão e possíveis interações entre fármacos utilizadas na THT e aqueles utilizadas na supressão de puberdade.

Foram abordados o grau de satisfação do usuário frente a utilização dos hormônios no sexo alvo, tempo para atingir as características secundárias, critérios de inclusão e exclusão.

A respeito da realização de exames, foi considerado quando devem ser feitos antes do início do tratamento, assim como sua periodicidade uma vez iniciada a THT.

A respeito dos eventos adversos do PI/ECO 3 e 6 a heterogeneidade dos artigos encontrados tornou necessário abordar de forma qualitativa a segurança e os eventos adversos. Como resultado as recomendações abordaram questões clínicas diversas e paralelamente uma perspectiva do perfil de eventos adversos observados na população de transexual em uso de THT.

A seguir as recomendações discutem os achados encontrados na literatura através de buscas sistemática abordando os seis PI/ECOs.

## 6.1 CRITÉRIOS DE PARA INÍCIO DA TERAPIA HORMONAL TRANSEXUALIZADORA NO HOMEM TRANSEXUAL – PI/ECO 1

### 6.1.1 Critérios de Inclusão

Na literatura encontrada, diversas considerações são feitas a respeito dos critérios que tornam o usuário elegível para o início da THT. Os principais pontos serão sintetizados a seguir na forma de recomendações.

Primeiramente é indicado que o indivíduos nascidos do sexo feminino, deve ser maior de 18 anos, com diagnóstico bem documentado da condição denominada "transtorno da identidade sexual" (referência CID-10: F64) ou "incongruência de gênero" (referência CID-11 OMS/2018), com capacidade de tomar decisão com pleno conhecimento e entendimento para consentir, por escrito, e aderir ao plano terapêutico com o objetivo de realizar terapia medicamentosa hormonal e/ou não hormonal para adquirir características sexuais secundárias condizentes com sua identidade de gênero. (6,25,26)

O diagnóstico da condição deve ser feito ou confirmado por médico com experiência no manejo de usuários com incongruência de gênero, nos quais a identidade de gênero esteja consolidada e que a condição seja persistente e bem documentada. Além disso, é necessário que os indivíduos assim diagnosticados estejam controlados de eventuais comorbidades psiquiátricas ou clínicas. (6,25,26)

### 6.1.2 Critérios de Exclusão

Devem ser excluídos deste tratamento indivíduos: (6,24,25)

- gestantes ou lactantes;
- indivíduos com doenças crônicas clínicas ou psíquicas não controladas;
- indivíduos com doenças graves ativas, que incluem: doença hepática ativa, insuficiência renal, doença cardíaca isquêmica instável, afecções oncológicas ativas, psicoses não controladas, diabetes mellitus não controlado, dentre outras;

- indivíduos portadores de condições clínicas biológicas associadas a intersexo e transexualismo secundário, tais como hiperplasia adrenal congênita, tumores virilizantes, síndrome de insensibilidade androgênica parcial ou completa, alterações cromossômicas (cromossomopatias), agenesia testicular ou hipogonadismo de qualquer tipo;
- indivíduos com condições psiquiátricas que apresentam características semelhantes ao transtorno de identidade de gênero, porém em que prevalecem outras manifestações, tais como, o transtorno dismórfico corporal e o transtorno da integridade da identidade corporal;
- indivíduos com hipersensibilidade a um componente da formulação de algum dos medicamentos utilizados no processo transexualizador.

As seguintes situações clínicas representam risco aumentado à terapia hormonal no processo transexualizador de homens transgênero e, portanto, devem ser analisadas individualmente e criteriosamente, por equipe especializada de profissionais de saúde, os quais podem ou não contraindicar a terapia hormonal no processo transexualizador, a depender de análises de risco, esclarecimento do usuário, grau de disfunção e severidade da condição:

- Risco Elevado: (6)
  - Eritrocitose (hematócrito superior a 50%) (risco elevado);
- Risco moderado: (6,25)
  - Disfunção hepática clinicamente significativa (transaminases plasmáticas com valores três vezes acima do limite superior do valor de referência);
  - Doença arterial coronariana ou cerebrovascular;
  - Hipertensão arterial sistêmica;
  - *Diabetes mellitus*;
  - Hipertrigliceridemia grave;
  - Obesidade grau III;
  - Antecedente de câncer de mama e câncer de útero;
  - Gestação ou Lactação em indivíduo que já esteja em uso de tratamento hormonal para processo transexualizador, tendo em vista os riscos associados à fertilidade.

## 6.2 ACOMPANHAMENTO DO HOMEM TRANSGÊNERO – PI/ECO 2

### 6.2.1 Acompanhamento Clínico

Os dois grandes objetivos da terapia hormonal são: reduzir os níveis de hormônios sexuais endógenos e, conseqüentemente, reduzir as características sexuais secundárias do gênero designado, e substituí-los por níveis de hormônios sexuais endógenos consistentes com a identidade de gênero do indivíduo.

Uma avaliação clínica inicial completa é imprescindível para o direcionamento a ser adotado pela equipe de saúde durante o processo transexualizador. É fundamental que seja feita uma anamnese completa deste indivíduo, contemplando o uso prévio/atual de hormônios, o uso de medicamentos, a realização de intervenções cirúrgicas, história sexual e história psiquiátrica/psicológica. As informações levantadas nessa primeira avaliação serão fundamentais para nortear o plano terapêutico empregado.

Dentro da avaliação clínica e anamnese médica periódica, ou seja, a cada visita do usuário, algumas questões merecem destaque por serem importantes no processo transexualizador: (6,24,25)

- acompanhamento das mudanças físicas, ou seja, as características sexuais secundárias, as quais geralmente são acompanhadas por uma melhora de bem-estar mental do indivíduo, em resposta à terapia com testosterona. O desenvolvimento dessas características sexuais variam ao longo do tempo de tratamento, sendo que algumas podem levar até 5 anos para se concluírem (Quadro 21);
- acompanhamento de fatores de risco para doenças cardiovasculares;
  - peso corporal, IMC, circunferência abdominal;
  - pressão arterial (manter pressão arterial sistólica menor ou igual a 130 mmHg e diastólica menor ou igual a 90 mmHg);
  - hábitos de vida (exercícios físicos, alimentação, uso de tabaco, etilismo, etc);

- acompanhamento de fatores de risco (obesidade, idade avançada, imobilidade, dentre outros) e sinais e sintomas associados a trombose venosa profunda ou tromboembolia pulmonar;
- acompanhamento da saúde mental (acompanhar eventuais sintomas de transtornos do humor ou ansiedade, principalmente);
- acompanhamento de sinais e sintomas associados a eventos adversos ao uso de medicamentos no processo transexualizador, uma vez que os riscos relacionados à hormonoterapia podem ser agravados pelo uso indevido ou doses inadequadas.

**Quadro 21** - Tempo médio estimado para desenvolvimento de efeitos masculinizantes no homem transgênero (6).

| EFEITO                                   | DESENVOLVIMENTO DAS CARACTERÍSTICAS SEXUAIS SECUNDÁRIAS |                                                                  |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                          | PREVISÃO DE INÍCIO                                      | PREVISÃO DE CONCLUSÃO                                            |
| Oleosidade da pele/ acne                 | 1 a 6 meses                                             | 1 a 2 anos                                                       |
| Crescimento de pelos faciais e corporais | 6 a 12 meses                                            | 4 a 5 anos                                                       |
| Perda de cabelo do couro cabeludo        | 6 a 12 meses                                            | Prevenção e tratamento como o recomendado para homens biológicos |
| Aumento da massa muscular/ força         | 6 a 12 meses                                            | 2 a 5 anos                                                       |
| Redistribuição da gordura corporal       | 1 a 6 meses                                             | 2 a 5 anos                                                       |
| Interrupção da menstruação               | 1 a 6 meses                                             | Menorragia requer diagnóstico e tratamento por ginecologista     |
| Alargamento do clítoris                  | 1 a 6 meses                                             | 1 a 2 anos                                                       |
| Atrofia vaginal                          | 1 a 6 meses                                             | 1 a 2 anos                                                       |
| Engrossamento da voz                     | 6 a 12 meses                                            | 1 a 2 anos                                                       |

Durante o processo transexualizador, é imprescindível que haja acompanhamento clínico das mudanças físicas/desenvolvimento de características sexuais secundárias, ou seja, de virilização, e potenciais eventos adversos dos medicamentos utilizados ao longo do processo (6). Valores laboratoriais basais são importantes tanto para avaliar o risco inicial como potenciais eventos adversos

futuros. Os exames laboratoriais iniciais devem basear-se nos riscos da terapia hormonal de virilização, bem como nos fatores de risco individuais, incluindo o histórico familiar. (20)

- Durante o primeiro ano do processo: acompanhamento **trimestral**;
- Após o primeiro ano: **uma a duas** vezes ao ano.

### 6.2.2 Monitorização Terapêutica - Exames Complementares

O seguimento clínico de homens transgênero que iniciaram o processo transexualizador envolve não só o monitoramento clínico, por meio da anamnese e exame físico, mas também exames laboratoriais e de imagem. Recomenda-se que a monitorização rotineira por meio de anamnese, exame físico e exames laboratoriais buscando sinais de falta ou excesso de testosterona. Em geral, essa monitorização deve ser feita a cada 3 meses no primeiro ano e, em seguida, uma a duas vezes por ano. Em caso de necessidades clínicas específicas, essa periodicidade deve ser revista pela equipe de saúde assistente. (6)

Os aspectos que devem ser monitorados são vários incluindo os hormônios que devem ser utilizados no processo de transexualização, a forma farmacêutica, a concentração do hormônio e a via de administração. Dentro da terapia transexualizadora do homem trans, conforme já mencionado, utiliza-se a administração de testosterona tanto parenteral como via tópica.

A efetividade do **undecanoato de testosterona via intramuscular** foi avaliada em diversos trabalhos, preconizando a dose de 1000 mg por via intramuscular (6, 40,43,59,65,69). O intervalo recomendado entre as doses é de 12 semanas, porém há estudos em que o intervalo foi ajustado conforme as individualidades dos usuários e os resultados laboratoriais, podendo as doses variar a cada 6,12 e 18 semanas (40,43,59,65,69). Duas alternativas ao undecanoato de testosterona são o enantato de testosterona - o qual se encontra sem registro junto à ANVISA - e o cipionato de testosterona, via intramuscular ou subcutânea, nas doses de 50 a 100 mg semanalmente ou 200 mg quinzenalmente (51,61,69). Apesar de *off-label*, alguns usuários utilizam a via subcutânea objetivando redução de dor e ela tem mostrado boa eficácia, maior grau de satisfação dos usuários e ausência de

complicações. Os benefícios da administração subcutânea incluem uma redução da dor devido a um calibre menor da agulha e pode evitar uma fibrose no local quando comparado à via intramuscular. (22,72)

Além da administração da testosterona via intramuscular e subcutânea, outra forma de administração disponível é a testosterona gel. A dose para a administração tópica de testosterona em gel é de 50-100 mg/dia e, na forma de adesivo de testosterona - apresentação comercial não disponível no Brasil -, 2,5-7,5 mg/dia. (6,28,42)

#### 6.2.2.1 Dosagem de Testosterona Total no Plasma

O monitoramento dos hormônios sexuais é um aspecto importante durante o processo transexualizador. O nível de testosterona é de difícil mensuração em homens cis devido à flutuação no nível e à liberação de gonadotrofina. O nível de testosterona no homem trans varia de acordo com o intervalo de posologia. A testosterona livre representa a porção da testosterona que não se encontra ligada à proteína plasmática e depende do nível de globulina ligada ao hormônio sexual (SHBG) (22). A testosterona se liga à SHBG em torno de 70%. Na prática clínica não há necessidade de se solicitar a avaliação sérica da SHBG porque se trata de um exame caro para o SUS, apesar de na busca sistematizada da literatura diversos estudos tenham avaliado, no modelo de pesquisas, o SHBG (nmol/L). (61,65,69)

O valor de referência da testosterona deve ser o do homem cis que varia entre 10-70 nmol/L. Tendo em vista que a testosterona se liga à SHBG, quanto maior a sua concentração, menor a concentração de testosterona; portanto, menor a testosterona livre. A testosterona se liga também à albumina, mas numa pequena concentração. Variações na sua concentração não impactam no nível sérico da testosterona, não sendo necessária, desta forma, a sua dosagem na prática clínica. Os métodos para avaliação da testosterona utilizam diferentes metodologias e unidades. Em média, no Brasil, a testosterona total é em ng/dL e a faixa de referência varia entre 320 a 1000 ng/dL. Conforme as orientações para hipogonadismo, a meta terapêutica é de 400 a 700 ng/dL (47,51,71,90) últimos do artigo. As unidades utilizadas como referência em estudos clínicos na literatura

americana é em nmol/L e ng/mL, o que dificulta a comparação em relação aos resultados encontrados.

Na prática clínica os imunoensaios mais comuns dosam a testosterona total, sendo que esta recomendação está de acordo com o encontrado em todos os estudos (28,40,42,43,51,59,61,65,69). Recomenda-se padronizar a testosterona total em ng/dL, pois é utilizada nos imunoensaios do SUS e na maioria dos laboratórios privados brasileiros (6). Como alvo terapêutico, objetiva-se testosterona total em concentração sérica de 400-700 ng/dL a 400 ng/dL (6). Alternativamente o nível da concentração sérica pode ser comparado ao do homem cis.

De maneira geral, portanto, a monitorização do tratamento com medicamentos à base de testosterona é feita por meio da dosagem plasmática de **Testosterona Total** realizada por meio de imunoensaios (quimiluminescência ou ensaios imunofluorimétricos), em amostra de sangue periférico colhida após jejum de pelo menos 8 horas, até as 10 horas da manhã. Para a maioria dos imunoensaios disponíveis comercialmente no Brasil e no mundo, a faixa de normalidade recomendada para tratamento de homens transgênero é muito variável, mas situa-se entre **400 e 700 ng/dL**. (6)

A depender da formulação de testosterona utilizada a dosagem deve ser feita no meio do intervalo entre as doses (para enantato e cipionato de testosterona) ou no dia anterior à próxima dose, no caso de uso de undecanoato de testosterona. No caso de formulações transdérmicas, a dosagem pode ser matinal, pelo menos 2 horas após a aplicação da dose do dia; a dosagem deve ser feita somente após pelo menos 1 semana de aplicação diária. (6)

Com base no conhecimento existente a respeito do tratamento de substituição com testosterona em homens com hipogonadismo, as metas terapêuticas são a obtenção e manutenção de concentrações plasmáticas de testosterona total dentro da variação normal observada em homens adultos saudáveis não hipogonádicos, preferencialmente próximas dos valores normais médios ou superiores de testosterona plasmática para aquisição e manutenção dos caracteres sexuais masculinos. (6,90)

Para ajustes de dose, os resultados da testosterona plasmática devem ser avaliados conjuntamente com sinais clínicos de possível falta ou excesso de testosterona, uma vez que a sensibilidade à testosterona é muito variável entre indivíduos. Particularmente, devem ser observados sinais de excesso de

testosterona, tais como eritrocitose, acne cística, apneia do sono, hipertensão arterial sistêmica, retenção hídrica, ganho de peso, piora do perfil lipídico (aumento do colesterol LDL), dentre outros. (6)

#### 6.2.2.2 Hematócrito

A medida do hematócrito é essencial a cada visita clínica, pois, apesar de muitas vezes encontrar-se com valores normais (61,65,69), a eritrocitose ainda é evento adverso comum e deve ser rastreada rotineiramente. O valor de referência de hematócrito em homens cis corresponde a 40 a 50%. Durante a terapia transexualizadora, caso se observe valor superior à 54%, a dose deve ser reduzida ou terapia temporariamente suspensa até normalização. (90)

#### 6.2.2.3 Função Hepática

Diversos foram os trabalhos que avaliaram a função hepática quando foi administrado undecanoato de testosterona intramuscular, cipionato de testosterona intramuscular e testosterona tópica. Entretanto, não foi identificada alteração relevante desses exames laboratoriais e, desta forma, **não** há necessidade de se padronizar este exame na rotina clínica, salvo em razão de condições clínicas adversas que necessitem de acompanhamento de função hepática. (28,40,42,43,51,59,61,65,69)

#### 6.2.2.4 Perfil Lipídico

Em relação ao perfil lipídico há necessidade de mensurar os exames laboratoriais HDL, LDL, triglicerídeos e colesterol total, uma vez que a hormonoterapia do homem trans pode causar alterações no perfil lipídico (6). O colesterol desejável pelo consenso brasileiro para a normatização da determinação

laboratorial do perfil lipídico é que o mesmo seja menor do que 190 mg/dL. Independente da via de administração de testosterona, seja por via intramuscular ou tópica transdérmica, o valor do colesterol pode sofrer alteração. O menor valor foi de 161,3 (testosterona gel) (69) e a maior de 218 ng/dL (59) quando o usuário foi tratado com undecanoato de testosterona intramuscular. Os valores de triglicerídeos observados em todos os trabalhos foi menor que 150 mg/dL; o HDL e o LDL não tiveram relação direta com as vias de administração nem com a forma farmacêutica.

#### 6.2.2.5 Outros

Outros exames que devem ser avaliados quanto ao monitoramento incluem o FSH e o LH. Quando há um aumento da testosterona, em nível central há um feedback negativo, acarretando na diminuição do nível de FSH e LH. O valor de referência masculino do FSH é de 1,1-8 mUI/mL e de LH até 14 UI/L. O valor do LH nos estudos se manteve dentro dos parâmetros do homem cis. Entretanto, os valores do FSH se mantiveram ligeiramente altos, 4,4 UI/L (43) a 6,78 UI/L (65).

Quanto ao estradiol, no homem cis deve ser menor que 54 pmol/L. O valor de estradiol se manteve alto quando foi administrado a testosterona tópica 167,3 pmol/L (69) bem como quando foi administrado via intramuscular o undecanoato de testosterona (65). Desta forma não houve uma relação direta entre via de administração e forma farmacêutica na concentração sérica de estradiol.

#### 6.2.3 Monitoramento Ginecológico

Seguindo a rotina clínica indicada para qualquer pessoa com útero, colo uterino e/ou ovários intactos, deve ser realizado rastreamento anual para neoplasias desses órgãos, o qual inclui exame citológico do colo do útero ("Papanicolau") e ultrassonografia pélvica por via transvaginal ou abdomino-pélvica, conforme a história sexual ou reprodutiva de cada indivíduo. Particularmente em usuários que mantêm útero intacto, recomenda-se atenção na periodicidade anual da

ultrassonografia considerando o risco aumentado de hiperplasia endometrial associado a condições de excesso de andrógenos circulantes. (6,11)

#### **6.2.4 Monitoramento da Densidade Mineral Óssea**

A medida da Densidade Mineral Óssea em 2 sítios (colo do fêmur e coluna lombar) por DEXA é importante nos casos em que houver fatores de risco para osteoporose em geral, incluindo baixo peso, hiperparatireoidismo, doença inflamatória intestinal, hipertireoidismo, uso prolongado de glicocorticóides, tabagismo e etilismo dentre outros. Tendo em vista que a dosagem adequada de testosterona é importante para a manutenção da massa óssea em homens trans, a triagem para osteoporose em caso de interrupção de uso de testosterona e naqueles que não aderiram ao tratamento devido ao risco de perda óssea. (6,91)

#### **6.2.5 Triagem para Câncer de Mama**

Homens transgênero que não se submeteram à mastectomia total bilateral ou que realizaram procedimento cirúrgico para redução de mamas devem se submeter à triagem de câncer de mama conforme rotina de mulheres cis. Nos casos em que foi realizada mastectomia, ainda assim, recomenda-se exame clínico sub e periareolar para certificação de anormalidades em ductos mamários periareolares remanescentes. (6,41,92)

A mamografia é o método preconizado para rastreamento, o qual apresenta eficácia comprovada na redução de mortalidade por câncer de mama. Ela é recomendada em mulheres cis e homens trans não mastectomizados, de 50 a 69 anos a cada dois anos. A periodicidade pode ser individualizada conforme os achados. A mamografia nessa faixa etária e a periodicidade bienal são rotinas adotadas na maioria dos países que implantaram o rastreamento organizado do câncer de mama e baseiam-se na evidência científica do benefício dessa estratégia

na redução da mortalidade nesse grupo e no balanço favorável entre riscos e benefícios. (92)

### 6.3 ACOMPANHAMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO PROCESSO TRANSEXUALIZADO – PI/ECO 3

O uso de testosterona exógena parece ser uma terapêutica segura e eficaz, porém cabe o acompanhamento rigoroso, por equipe multiprofissional qualificada, de eventos adversos previstos, especialmente os de maior incidência. Estes devem sempre ser questionados ao longo dos atendimentos do usuário trans, bem como observados e investigados, independentemente de a terapia ser parenteral ou tópica. Dentre os principais eventos adversos, destacam-se:

- Acne: parece ser um evento adverso comum entre os diferentes tipos de terapia androgênica (24,63);
- Aumento de pressão arterial diastólica e sistólica (65);
- Alteração de valores hematológicos: a testosterona pode levar a um aumento de hematócrito (59,69) e de hemoglobina (69);
- Alteração do perfil lipídico: a terapia androgênica pode acarretar um aumento de LDL e diminuição de HDL (24,69);
- Redução da glicose de jejum (69);
- Aumento do tempo de protrombina (69);
- Irritação no local da aplicação da injeção (aplicável às formulações parenterais) (63);
- Intolerância (43);
- Ressecamento vaginal (48).

### 6.4 ACOMPANHAMENTO DA MULHER TRANSEXUAL – PI/ECO 4

#### 6.4.1 Critérios de Inclusão

Para o início da THT na mulher transexual é recomendado que os seguintes critérios sejam atendidos: Que sejam indivíduos nascidos do sexo masculino,

maiores de 18 anos, com diagnóstico da condição denominada "transtorno da identidade sexual"<sup>7</sup> com capacidade de tomar decisão com pleno conhecimento e entendimento para consentir, por escrito, e aderir ao plano terapêutico com o objetivo de realizar terapia medicamentosa hormonal e/ou não hormonal para adquirir características sexuais secundárias condizentes com sua identidade de gênero. (6,24,25)

#### 6.4.2 Critérios de Exclusão

Godano et al. (23) estabelece como contraindicação absoluta a terapia transexualizadora em indivíduos com doenças graves, doenças endócrino-metabólicas, afecções oncológicas ativas e meningiomas tratados. Como contraindicações relativas estão doenças internas (hipertensão arterial sistêmica, condições trombofílicas, doença hepática, etc), algumas doenças endócrino-metabólicas (*diabetes mellitus*, dislipidemia), câncer prévio, fumo, alterações severas no sono. (23)

Moreno-Pérez et al. (32) considera como critérios de exclusão usuários portadores de condições como transexualismo secundário devido à hiperplasia adrenal congênita, tumor virilizante, resistência a andrógenos, doença cromossômica, agenesia testicular ou hipogonadismo de qualquer tipo. Doença tromboembólica, doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral, doença hepática ativa (níveis de transaminases superiores a três vezes o limite superior normal), insuficiência renal, hipertrigliceridemia grave, obesidade mórbida, diabetes mal controlada, enxaqueca grave, história familiar de câncer de mama, prolactinoma também são considerados por esse autor como critérios de exclusão. Adicionalmente, é indicado a necessidade de aconselhamento a respeito de opções de fertilidade, já que esta pode ser comprometida pelo tratamento. (32)

Hembree et al. (11) coloca como critérios de exclusão, condições psiquiátricas com características semelhantes a disforia de gênero como o transtorno dismórfico corporal, o transtorno da integridade da identidade corporal ou certas formas de eunuquismo. Entre as condições físicas que acarretam elevado risco de eventos adversos que podem contraindicar a terapia hormonal cita doença tromboembólica.

De risco moderado indica macroprolactinoma, câncer de mama, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, colelitíase e hipertrigliceridemia. (11)

De forma sumarizada, os indivíduos que atendem os critérios a seguir são considerados não elegíveis para início da THT (6,24,25):

- indivíduos com doenças graves ativas, que incluem: doença hepática ativa, insuficiência renal, doença cardíaca isquêmica instável, afecções oncológicas ativas, psicoses não controladas, diabetes mellitus não controlado, obesidade mórbida, hipertrigliceridemia grave, dentre outras;
- afecções oncológicas ativas e história familiar de câncer de mama prolactinoma;
- doença tromboembólica;
- enxaqueca grave,
- usuário que deseja permanecer fértil
- indivíduos portadores de condições clínicas biológicas associadas a intersexo e transexualismo secundário, tais como, hiperplasia adrenal congênita, resistência a andrógenos, tumores virilizantes, síndrome de insensibilidade androgênica parcial ou completa, alterações cromossômicas (cromossomopatias), agenesia testicular ou hipogonadismo de qualquer tipo;
- indivíduos com condições psiquiátricas que apresentam características semelhantes ao transtorno de identidade de gênero, porém em que prevaleçam outras manifestações, tais como, o transtorno dismórfico corporal e o transtorno da integridade da identidade corporal;
- indivíduos com hipersensibilidade a um componente da formulação de algum dos medicamentos utilizados no processo transexualizador.

As seguintes situações clínicas representam risco aumentado à terapia hormonal no processo transexualizador de mulheres transgênero e, portanto, devem ser analisadas individualmente e criteriosamente, por equipe especializada de profissionais de saúde, os quais podem ou não contraindicar a terapia hormonal no processo transexualizador, a depender de análises de risco, esclarecimento do usuário, grau de disfunção e severidade da condição:

- risco elevado (6,24,25):
  - doença tromboembólica;
- risco moderado (6,24,25):

- macroprolactinoma;
- câncer de mama;
- doença arterial coronariana;
- doença cerebrovascular;
- colelitíase;
- hipertrigliceridemia.

## 6.5 ACOMPANHAMENTO DA MULHER TRANSGÊNERO – PI/ECO 5

### 6.5.1 Acompanhamento Clínico

Os dois grandes objetivos da terapia hormonal são: reduzir os níveis de hormônios sexuais endógenos e, conseqüentemente, reduzir as características sexuais secundárias do gênero designado, e substituí-los por níveis hormonais compatíveis com aqueles do sexo oposto.

Uma avaliação clínica inicial completa é imprescindível para o direcionamento a ser adotado pela equipe de saúde durante o processo transexualizador. É fundamental que seja feita uma anamnese completa, contemplando o uso prévio/atual de hormônios, o uso de medicamentos, a realização de intervenções cirúrgicas, história sexual e história psiquiátrica/psicológica. Além disso, em virtude de se tratar de uma população com altas taxas de infecções sexualmente transmissíveis, é importante que seja feito um rastreamento delas a partir da coleta de HBsAg, HBsAb, HCV, HIV, TPHA e sífilis. (24,25,31)

As informações levantadas nessa primeira avaliação serão fundamentais para nortear o plano terapêutico empregado.

Dentro da avaliação clínica e anamnese médica periódica, ou seja, a cada visita do usuário, algumas questões merecem destaque por serem importantes no processo transexualizador (6,24,25):

- a) acompanhamento das mudanças físicas, ou seja, as características sexuais secundárias, as quais geralmente são acompanhadas por uma melhora de bem-estar mental do indivíduo, em resposta à terapia com

estrógeno. O desenvolvimento dessas características sexuais varia ao longo do tempo de tratamento (Quadro 22);

- b) acompanhamento de fatores de risco para doenças cardiovasculares:
  - peso corporal, IMC, circunferência abdominal;
  - pressão arterial (manter pressão arterial sistólica menor ou igual a 130 mmHg e diastólica menor ou igual a 90 mmHg);
  - hábitos de vida (exercícios físicos, alimentação, uso de tabaco, etilismo etc.);
- c) acompanhamento de fatores de risco (obesidade, idade avançada, imobilidade, dentre outros) e sinais e sintomas associados a trombose venosa profunda ou tromboembolia pulmonar;
- d) acompanhamento da saúde mental (acompanhar eventuais sintomas de transtornos do humor ou ansiedade, principalmente);
- e) acompanhamento de sinais e sintomas associados a eventos adversos ao uso de medicamentos no processo transexualizador, uma vez que os riscos relacionados à hormonoterapia podem ser agravados pelo uso indevido ou doses inadequadas.

**Quadro 22** - Tempo médio estimado para desenvolvimento de efeitos feminilizantes na mulher transgênero (13).

| EFEITO                                                 | DESENVOLVIMENTO DAS CARACTERÍSTICAS SEXUAIS SECUNDÁRIAS |                       |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                        | PREVISÃO DE INÍCIO                                      | PREVISÃO DE CONCLUSÃO |
| Redistribuição da gordura corporal                     | 3 a 6 meses                                             | 2 a 3 anos            |
| Diminuição da massa muscular e força                   | 3 a 6 meses                                             | 1 a 2 anos            |
| Modificação do tônus da pele/ diminuição da oleosidade | 3 a 6 meses                                             | Desconhecido          |
| Diminuição do desejo sexual                            | 1 a 3 meses                                             | 3 a 6 meses           |
| Diminuição das ereções espontâneas                     | 1 a 3 meses                                             | 3 a 6 meses           |
| Disfunção sexual masculina                             | Variável                                                | Variável              |
| Crescimento dos seios                                  | 3 a 6 meses                                             | 2 a 3 anos            |
| Diminuição do volume testicular                        | 3 a 6 meses                                             | 2 a 3 anos            |
| Diminuição da produção de esperma                      | Desconhecido                                            | > 3 anos              |

|                                              |              |                                                                                                                |
|----------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diminuição do crescimento de pelos terminais | 6 a 12 meses | > 3 anos - A remoção completa dos pêlos sexuais masculinos requer eletrólise ou tratamento com laser ou ambos. |
|----------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Continua

Continuação

| EFEITO                   | DESENVOLVIMENTO DAS CARACTERÍSTICAS SEXUAIS SECUNDÁRIAS |                                                                                    |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | PREVISÃO DE INÍCIO                                      | PREVISÃO DE CONCLUSÃO                                                              |
| Cabelo do couro cabeludo | Variável                                                | Queda de cabelo do couro cabeludo pode ocorrer se os estrógenos são interrompidos. |
| Mudanças na voz          | Nenhum                                                  | Tratamento com fonoaudiólogos para treinamento da voz é mais efetivo.              |

Durante o tratamento transexualizador, é imprescindível que haja acompanhamento clínico do processo de mudanças físicas/desenvolvimento de características sexuais secundárias, as quais visam proporcionar bem-estar físico, mental e emocional, e dos potenciais eventos adversos dos medicamentos utilizados ao longo do processo. Tendo em vista que indivíduos transgêneros apresentam alta expectativa relacionada à hormonoterapia e às consequentes mudanças físicas, é importante que sejam alinhadas, claramente, quanto à extensão e ao tempo das mudanças induzidas por hormônios sexuais, de modo a impedir os possíveis danos e despesas com procedimentos desnecessários. (6)

Valores laboratoriais basais, ou seja, antes do início do processo transexualizador, são importantes tanto para avaliar o risco inicial como potenciais eventos adversos futuros. Os exames laboratoriais iniciais devem basear-se nos riscos da terapia hormonal de feminização, bem como nos fatores de risco individuais, incluindo o histórico familiar. (6,12)

- Durante o primeiro ano do processo: acompanhamento **trimestral**;
- Após o primeiro ano: **uma a duas** vezes ao ano. (6,24,25,26)

Entretanto, o intervalo de tempo entre os exames laboratoriais e avaliações clínica pode vir a ser ajustado às necessidades de cada usuário em virtude do desenvolvimento de características sexuais ou eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos e da necessidade de modificação da terapêutica. (31)

### 6.5.2 Monitorização Terapêutica - Exames Complementares

O seguimento clínico de mulheres transgênero que iniciaram o processo transexualizador envolve não só o monitoramento clínico, por meio da anamnese e exame físico, mas também exames laboratoriais e de imagem. Recomenda-se a monitorização rotineira por meio de anamnese, exame físico e exames laboratoriais buscando sinais de falta ou excesso de estradiol, que geralmente estão diretamente envolvidos com os caracteres sexuais secundários. Em geral, essa monitorização deve ser feita a cada 3 meses no primeiro ano e, em seguida, uma a duas vezes por ano. Em caso de necessidades clínicas específicas, essa periodicidade deve ser revista pela equipe de saúde assistente (6). A sumarização das descrições do acompanhamento de exames laboratoriais e dos principais desfechos dos estudos analisados pode ser consultada no Apêndice A.

Abaixo se encontra o resumo (Quadro 23) das recomendações de monitorização terapêutica da mulher trans, as quais serão detalhadamente explicadas nos tópicos posteriores.

**Quadro 23** - Resumo das recomendações de monitorização terapêutica da Mulher trans.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Avaliação clínica do usuário a cada 3 meses no primeiro ano e depois de uma a duas vezes ao ano. A avaliação clínica deve envolver o acompanhamento das mudanças físicas/desenvolvimento de características sexuais secundárias (processo de feminização), o aparecimento ou não de fatores de risco para eventos cardiovasculares e trombóticos, o acompanhamento da saúde mental e os eventos adversos associados ao uso dos medicamentos (doença tromboembólica, disfunção hepática, hipertensão, dentre outros). |
| 2. O monitoramento dos níveis de testosterona total e de estradiol deve ser feito a cada 3 meses, objetivando-se testosterona total até 50 ng/dL e estradiol em níveis séricos que não ultrapassem a faixa fisiológica equivalente à fase folicular do ciclo de mulheres cis, ou seja, 100 a 200 pg/mL.                                                                                                                                                                                                                 |
| 3. É recomendado o monitoramento periódico dos níveis séricos de prolactina, perfil lipídico, triagem para diabetes e hepatograma.<br>A dosagem de prolactina deve ser feita no estado basal, anualmente no período de transição e, em seguida, a cada 2 anos.                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 4. Para indivíduos em uso de espironolactona (diurético), devem ser monitorados os níveis séricos de eletrólitos, especialmente potássio, a cada 3 meses no primeiro ano e, em seguida, anualmente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 5. É recomendado o rastreamento oncológico de rotina, conforme ocorre em indivíduos não-transgênero (todos os tecidos presentes).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 6. Considerar densitometria mineral óssea no início do processo transexualizador (antes de iniciar a terapia hormonal). Em indivíduos de baixo risco, o rastreamento para osteoporose deve ser realizado aos 60 anos ou naqueles não aderentes ao tratamento com hormonoterapia. <sup>8</sup> Segundo o Posicionamento Conjunto (26) o rastreamento deve ocorrer a partir dos 65 anos na ausência de fatores de risco e aos 50 anos na presença de fatores de risco estabelecidos.                                      |

A hormonoterapia no processo transexualizador da mulher trans pode ser feita como monoterapia ou em associação de terapia incluindo estrogênio usado com ou sem antiandrogênio ou agonista de GnRH. (6)

O objetivo da hormonoterapia na mulher trans é diminuir a concentração sérica de testosterona. A concentração de estradiol deve se manter no nível das mulheres pré-menopausa (100 a 200 pg/mL) (6,23) e testosterona < 50 ng/dL (6). A administração de estrogênio mantém a mulher trans na fase folicular, na qual o aumento de estrogênio suprime a concentração sérica de LH e de FSH (24). As metas do tratamento hormonal para afirmação do gênero visam suprimir os esteroides sexuais endógenos e manter os esteroides sexuais terapêuticos em níveis fisiológicos para o gênero de identidade. (31)

Os intervalos de referência específicos para usuários transgênero ainda não estão bem estabelecidos, e, neste caso, os intervalos de referência do sexo oposto/gênero de identidade devem ser usados como alvo inicial. Em qualquer caso, os resultados devem ser interpretados pelo médico com cautela tendo em vista o contexto de cada usuário. (31)

#### 6.5.2.1 Dosagem de Hormônios Sexuais (LH, FSH, testosterona, estradiol)

Recomenda-se que a dosagem sérica de FSH, LH, testosterona total e 17 $\beta$ -estradiol seja feita a cada 3 meses a 6 meses (6,24,25). Os níveis séricos de estradiol e testosterona devem ser mantidos no intervalo normal dos valores para mulheres em fase folicular do ciclo menstrual. Ou seja, a concentração sérica de testosterona total deve ser mantida em valores até 50 ng/dL e estradiol total entre 100-200 pg/mL (6). É importante reforçar que se deve evitar doses ou níveis sanguíneos suprafisiológicos de estrógeno, uma vez que podem levar ao aumento do risco de doenças tromboembólicas (risco é dose-dependente), disfunção hepática e hipertensão. (6,31)

É sabido que os estrogênios aumentam os níveis plasmáticos da globulina de ligação ao cortisol, da globulina de ligação à tiroxina e da globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) que se liga tanto aos androgênios quanto aos estrogênios (23). Levando em consideração que os estrogênios se ligam à SHBG

recomenda-se avaliar individualmente a necessidade de dosagem dessa globulina nos exames de rotina, principalmente quando houver comportamento irregular ou inesperado na resposta à hormonoterapia.

#### 6.5.2.2 Dosagem de Prolactina

Foi observado por Cunha et al. (34), o aumento significativo dos níveis de prolactina após o início da terapia transexualizadora. Portanto, sugere-se monitorar periodicamente os níveis de prolactina tendo em vista que a terapia com estrogênio aumenta o número de células lactotrofas. (6,23,31)

O uso de acetato de ciproterona também está condicionado ao acompanhamento dos níveis de prolactina, devido ao risco de hiperprolactinemia (33,35,67,82,87). Em grande parte dos casos, os níveis de prolactina sérica podem vir a retornar à faixa normal com a redução ou descontinuação da terapia com estrógeno ou com a descontinuidade do uso de acetato de ciproterona. (6)

A dosagem deve ser feita no estado basal, anualmente no período de transição e, em seguida, a cada 2 anos. (6)

#### 6.5.2.3 Hematócrito e Hemoglobina

O valor da hemoglobina e do hematócrito no homem é maior do que o da mulher. A comparação a ser feita será a partir dos exames laboratoriais da mulher cis. O valor da hemoglobina no homem cis está entre 13.3-16,2, e na mulher cis = 11.9-14.6; o hematócrito no homem cis = 38.4-45.7 e na mulher cis = 3,24-41.9. Há uma alteração no hemograma da mulher trans incluindo hematócrito, hemoglobina levando em consideração que há uma correlação positiva com a testosterona e negativa com o estradiol, como pode ser evidenciado em Vita et al. (33). Com isso, conforme rotina de dosagem de hormônios sexuais, realizar também acompanhamento da série vermelha e verificar se há eventuais efeitos hormonais na hematopoese. (6,24,25,31)

#### 6.5.2.4 Função Hepática

A determinação da atividade enzimática é importante para a determinação de algumas doenças hepáticas incluindo a dosagem sérica de GGT (gama glutamil transferase), AST (aspartato transaminase), ALT (alanina transaminase) e desidrogenase láctica. Os níveis de fosfatase alcalina encontram-se elevados em usuários com doenças ósseas caracterizadas por uma atividade osteoblástica aumentada. Estudos das propriedades da fosfatase alcalina isolada de vários tecidos (fígado, osso, baço, rim, intestino) indicam que elas diferem entre si. A fosfatase alcalina pode estar elevada em doenças hepatobiliares como icterícia obstrutiva, cirrose biliar, hepatite viral, cirrose. (93)

O principal valor clínico da GGT é na doença hepatobiliar (93). A AST encontra-se aumentada em doenças hepáticas como hepatite aguda, cirrose, congestão hepática. A principal indicação da ALT é no diagnóstico da doença hepatocelular. A desidrogenase láctica encontra-se aumentada na hepatite, icterícia obstrutiva, cirrose, carcinoma metastático e carcinoma sem envolvimento hepático. (93)

Apesar de os estudos que tiveram acompanhamento de marcadores hepáticos não terem apresentado alterações significativas (30,33,86) recomenda-se monitorar os parâmetros laboratoriais de função hepática, especialmente quando na vigência da administração de outros medicamentos hepatotóxicos que possam ser administrados com a hormonoterapia no processo da mulher trans, sobretudo nos usuários de acetato de ciproterona.

#### 6.5.2.5 Acompanhamento de Eletrólitos

A hipercalcemia é o risco mais sério associado ao uso de espironolactona. Portanto, faz-se necessário o monitoramento periódico dos níveis de sódio e potássio na rotina de acompanhamento da mulher trans. (6,24,25,31)

### 6.5.3 Cuidados Preventivos de Mulheres Trans

As medidas preventivas de triagem e de diagnóstico precoce devem ser personalizadas, pois os dados da literatura acerca dessas práticas na população transgênera ainda são muito escassos e inconclusivos.

#### 6.5.3.1 Triagem para Osteoporose e Monitoramento da Densidade Mineral Óssea

Os estrogênios afetam numerosos tecidos. Muitos tecidos não relacionados ao aparelho reprodutor, incluindo os ossos, o endotélio vascular, o fígado, o sistema nervoso central, o sistema imune, o trato gastrointestinal e o coração, expressam baixos níveis dos receptores de estrogênio (ER) e a razão ER $\alpha$  e ER $\beta$  varia especificamente conforme a célula. Os efeitos dos estrogênios sobre determinados aspectos do metabolismo mineral, dos lipídeos, dos carboidratos e das proteínas são particularmente importantes ao entendimento de suas ações farmacológicas. (23)

Os estrogênios aumentam a massa óssea. O osso é continuamente remodelado pela ação absorptiva dos osteoclastos e pela ação formadora de osso dos osteoblastos. Os estrogênios regulam diretamente os osteoblastos e aumentam a sobrevivência dos osteócitos, inibindo a apoptose. O principal efeito dos estrogênios é diminuir o número e a atividade dos osteoclastos. (23)

Recomenda-se que haja acompanhamento da densidade mineral óssea quando na existência de fatores de risco para osteoporose, especialmente quando na interrupção da terapia hormonal transexualizadora, uma vez que se evidenciou achados relacionados à perda de Densidade Mineral Óssea em mulheres trans em uso de hormonoterapia (6,28). A medida da Densidade Mineral Óssea em 2 sítios (colo do fêmur e coluna lombar) por DEXA – procedimento SIGTAP 02.04.06.002-8 - DENSITOMETRIA OSSEA DUO-ENERGETICA DE COLUNA (VERTEBRAS

LOMBARES E/OU FEMUR) - é importante nos casos em que houver fatores de risco para osteoporose.

De acordo com as Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, os fatores de risco para osteoporose são: idade, sexo feminino, etnia branca ou oriental, história prévia pessoal e familiar de fratura, baixa Densidade Mineral Óssea do colo de fêmur, baixo índice de massa corporal, uso de glicocorticoide oral (dose  $\geq 5,0\text{mg/dia}$  de prednisona por período superior a três meses), fatores ambientais, inclusive o tabagismo, ingestão abusiva de bebidas alcoólicas ( $\geq$  três unidades ao dia), inatividade física e baixa ingestão dietética de cálcio. (94)

A Densidade Mineral Óssea deve ser repetida a cada um a dois anos, conforme decisão médica. Em casos de perda significativa de massa óssea, os indivíduos devem ser reavaliados quanto à adesão ao tratamento, às questões relacionadas ao exame de densitometria óssea (equipamento, protocolos de aquisição e análise), às causas secundárias, inclusive deficiência de vitamina D e a presença de doenças ou medicamentos (94). Já segundo o Posicionamento Conjunto – Medicina Diagnóstica inclusiva: cuidando de usuários transgêneros, a densidade óssea pode ser indicada às mulheres trans aos 65 anos na ausência de fatores de risco e aos 50 anos na presença de fatores de risco estabelecidos. (31)

Deve-se avaliar individualmente a necessidade de monitoramento dentro dos exames laboratoriais de rotina de parâmetros ósseos, como vitamina D (88), osteocalcina, fosfatase alcalina óssea e paratormônio após 12 meses de tratamento com hormonoterapia, uma vez que esta foi associada ao aumento dos níveis séricos de paratormônio. (35)

#### 6.5.3.2 Triagem para Câncer de Mama

Recomenda-se que mulheres transgêneros, mesmo sem risco conhecidamente aumentado, sigam as diretrizes de triagem de mama recomendadas para as mulheres designadas no nascimento (6,25,31,95). Essa recomendação é dada mesmo diante da limitação da evidência, pois alguns autores trazem eventos raros de câncer de mama. (25,41,62)

A mamografia é o método preconizado para rastreamento, o qual apresenta eficácia comprovada na redução de mortalidade por câncer de mama. Ela é recomendada em mulheres cis e homens trans não mastectomizados, de 50 a 69 anos a cada dois anos. A periodicidade pode ser individualizada conforme os achados. A mamografia nessa faixa etária e a periodicidade bienal são rotinas adotadas na maioria dos países que implantaram o rastreamento organizado do câncer de mama e baseiam-se na evidência científica do benefício dessa estratégia na redução da mortalidade nesse grupo e no balanço favorável entre riscos e benefícios. (92)

#### 6.5.3.3 Triagem para Doença Cardiovascular – Perfil Lipídico, Diabetes e Outros

Um ponto de atenção bastante importante ao longo do processo transexualizador de mulheres trans é a questão da doença cardiovascular. A incidência de doença cardiovascular é baixa em mulheres na pré-menopausa, aumentando rapidamente após a menopausa. Estudos epidemiológicos mostram a existência de uma associação entre o uso de estrogênio e a redução da doença cardiovascular em mulheres na pós-menopausa (23). Apesar de em vários estudos (33,51,82) a pressão arterial não ter sido afetada pela administração de estrogênio como monoterapia ou associado aos antiandrogênicos, o acompanhamento clínico desse parâmetro é fundamental para se evitar eventos cardiovasculares futuros.

Além disso, fisiologicamente, os estrogênios elevam discretamente os triglicerídeos séricos e reduzem ligeiramente os níveis séricos de colesterol total. Aumentam os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduzem os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). A presença de receptor de estrogênio no fígado sugere que os efeitos benéficos do estrogênio sobre o metabolismo das lipoproteínas podem ser devidos, em parte, a ações hepáticas diretas. Os estrogênios também alteram a composição da bile, aumentando a secreção de colesterol e reduzindo a secreção de ácidos biliares. Isso resulta em maior saturação da bile com colesterol e parece ser a origem do aumento na formação de cálculos biliares em algumas mulheres que recebem estrogênios. Em geral, os estrogênios aumentam os níveis plasmáticos da globulina de ligação ao cortisol, da globulina de

ligação à tiroxina e da globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) que se liga tanto aos androgênios quanto aos estrogênios. (23)

O triglicerídeo aumentou significativamente com a hormonoterapia em alguns estudos (30,86) e o perfil lipídico tende a ser desfavorável de modo dose-dependente (33). O acompanhamento do perfil lipídico, portanto, é uma conduta que se faz imprescindível uma vez que não só os medicamentos em si usados no processo transexualizador (especialmente, estrogenoterapia e antiandrogênicos) podem acarretar aumento de peso e de pressão arterial (Apêndice B), mas também alguns estudos encontrados também evidenciaram esses fatos. (24,27,28)

Recomenda-se que seja feito o acompanhamento de fatores de risco cardiovasculares, se valendo não só do acompanhamento clínico, mas especialmente do perfil lipídico (contemplando triglicerídeos, LDL, HDL e colesterol total), triagem para diabetes (considerando glicemia de jejum, insulina e, quando necessário, hemoglobina glicada), além de outras ferramentas que o médico assistente considerar como necessárias. (6)

#### 6.5.3.4 Triagem para Câncer de Próstata

Apesar de as evidências não serem totalmente convergentes quanto à associação da hormonoterapia com o aumento de risco de câncer de próstata (25,62) é recomendado que seja feita a triagem para câncer de próstata, seja por meio de dosagem sérica de PSA e/ou exame digital retal, por meio de um plano de monitorização individualizado. (6,31,95)

Segundo a Sociedade Brasileira de Urologia, homens cis a partir de 50 anos devem procurar um profissional especializado, para avaliação individualizada. Aqueles da raça negra ou com parentes de primeiro grau com câncer de próstata devem começar o rastreamento aos 45 anos. O rastreamento deverá ser realizado após ampla discussão de riscos e potenciais benefícios, em decisão compartilhada com o usuário. Após os 75 anos, poderá ser realizado apenas para aqueles com expectativa de vida acima de 10 anos. (96)

## 6.6 ACOMPANHAMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO PROCESSO TRANSEXUALIZADOR – PI/ECO 6

O uso de estrógeno exógeno, associado a demais medicamentos adjuvantes no processo transexualizador, parece ser uma terapêutica segura e eficaz, porém cabe o acompanhamento sistematizado, com adesão às rotinas de acompanhamento clínico e laboratorial recomendadas, por equipe multiprofissional qualificada, de eventos adversos previstos, especialmente os de maior incidência. Estes devem sempre ser questionados ao longo dos atendimentos do usuário trans, bem como observados e investigados, independentemente do tipo de terapia a ser utilizada (6,24,31). Dentre os principais eventos adversos, destacam-se:

- a) aumento de pressão arterial sistólica e diastólica (6,43,51);
- b) diminuição de densidade mineral óssea (28);
- c) aumento de peso corporal (24,28);
- d) diminuição de aminoácidos: fenilalanina, triptofano e tirosina (56);
- e) aumento de prolactina (25), 59 e prolactinoma (62);
- f) tromboembolismo (6,25,26,33,77);
- g) câncer de mama (25,41,62);
- h) câncer de próstata (25,62);
- i) alteração de enzimas hepáticas (6,43);
- j) aumento de bilirrubina e colelitíase (25);
- k) diminuição da libido (24,25);
- l) depressão (25);
- m) alterações do sono (84);
- n) meningioma (62);
- o) preservação da função erétil (78).

## 7 CONCLUSÃO

O presente trabalho contribui para o conhecimento do tema estabelecendo respostas, mesmo que parciais para as questões propostas.

O conhecimento a respeito das condições ideais para início da terapia sexual transexualizadora se encontra bem consolidado pelos consensos e reforça a necessidade do correto diagnóstico da disforia de gênero e a exclusão de doenças graves e sensíveis a esteroides sexuais.

Os achados a respeito da periodicidade e as alterações esperados os resultados ainda se baseiam em grande parte na literatura oriunda do tratamento de hipogonadismo em pessoas cis, tornando necessário mais estudos de acompanhamento da população transexual. Foi destacada a importância do acompanhamento da transição epidemiológica e fatores de risco do sexo biológico e o potencial dos exames na prevenção de EAM.

O questionamento a respeito do perfil e eventos adversos da THT continuam sem resposta satisfatória pois, apesar dos estudos terem encontrados eventos adversos leves, poucos tiveram duração superior a 5 anos, sendo necessário mais estudos de acompanhamento prolongado tendo em vista que a perspectiva é que o tratamento prossiga durante toda a vida do usuário.

A THT é um tema novo e por essa razão é importante que os próximos estudos sejam desenhados objetivando acompanhar a população tratada por períodos longos. Esses achados são relevantes para um sistema de saúde pública como o SUS por permitir uma terapia que traga melhores benefícios aos pacientes como na promoção da saúde de uma população que está envelhecendo.

## REFERÊNCIAS

1. Bullough VL. Transsexualism in history. *Arch Sex Behav*. 1975 Sep;4(5):561-71. doi: 10.1007/BF01542134.
2. Green R. Appendix C Transsexualism: mythological, historical, and cross-cultural aspects. In: Benjamin H. *The transsexual phenomenon*. New York: The Julian Press, Inc. Publishers, 1966. p. 97-103. Disponível em: [https://web.archive.org/web/20050424225527/http://www.symposion.com/ijt/benjamin/appendix\\_c.htm](https://web.archive.org/web/20050424225527/http://www.symposion.com/ijt/benjamin/appendix_c.htm)
3. Meyerowitz JJ. *How sex changed: a history of transsexuality in the United States*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2002.
4. Diamond LM, Pardo ST, Butterworth MR. Transgender experience and identity. In: Schwartz SJ, Luyckx K, Vignoles VL, editors. *Handbook of identity theory and research*. New York: Springer; 2011. p. 629-647.
5. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
6. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Nov 1;102(11):3869-3903. doi: 10.1210/jc.2017-01658.
7. van Kesteren PJ, Gooren LJ, Megens JA. An epidemiological and demographic study of transsexuals in The Netherlands. *Arch Sex Behav*. 1996 Dec;25(6):589-600. doi: 10.1007/BF02437841
8. De Gascun C, Kelly J, Salter N, Lucey J, O'Shea D. Gender identity disorder. *Ir Med J*. 2006 May;99(5):146-8.
9. De Cuypere G, Van Hemelrijck M, Michel A, Carael B, Heylens G, Rubens R, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry*. 2007 Apr;22(3):137-41. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.10.002.
10. Wilson P, Sharp C, Carr S. The prevalence of gender dysphoria in Scotland: a primary care study. *Br J Gen Pract*. 1999 Dec;49(449):991-92.
11. Barrett J. *BMJ Best Practice: Disforia de gênero*. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2017.
12. Conron KJ, Scott G, Stowell GS, Landers SJ. Transgender health in Massachusetts: results from a household probability sample of adults. *Am J Public Health*. 2012 Jan;102(1):118-22. doi: 10.2105/AJPH.2011.300315.\*
13. Reisner SL, Conron KJ, Tardiff LA, Jarvi S, Gordon AR, Austin SB. Monitoring the health of transgender and other gender minority populations: validity of natal

- sex and gender identity survey items in a U.S. national cohort of young adults. *BMC Public Health*. 2014 Nov 26;14:1224. doi: 10.1186/1471-2458-14-1224.\*
14. Collin L, Reisner SL, Tangpricha V, Goodman M. Prevalence of transgender depends on the "case" definition: a systematic review. *J Sex Med*. 2016 Apr;13(4):613-26. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.02.001.\*
  15. E. Spizzirri G, Eufrásio R, Lima MCP, Nunes HRC, Kreukels BPC, Steensma TD, et al. Proportion of people identified as transgender and non-binary gender in Brazil. *Sci Rep*. 2021;11(1):2240. doi:10.1038/s41598-021-81411-4.
  16. F. Almeida CB, Vasconcellos VA. Transexuais: transpondo barreiras no mercado de trabalho em São Paulo? *Rev Direito GV*. 2018;14(2):302-333. <https://doi.org/10.1590/2317-6172201814>.
  17. Bourns A. Guidelines and protocols for hormone therapy and primary health care for trans clients. Toronto: Sherbourne Health Centre; 2015.
  18. Aranda G, Mora M, Hanzu FA, Vera J, Ortega E, Halperin I. Effects of sex steroids on cardiovascular risk profile in transgender men under gender affirming hormone therapy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019 Jun-Jul;66(6):385-392. doi: 10.1016/j.endinu.2018.11.004.
  19. Organização Panamericana da Saúde, Organização Mundial da Saúde, organizadores. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10. ed. rev. São Paulo: Edusp; 2017. v. 1.\*
  20. Silva P. Farmacologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
  21. Katzung BG, Trevor AJ, organizadores. Farmacologia básica e clínica. 13ª ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; 2017. 1202 p.
  22. Deutsch MB. Guidelines for the primary and gender-affirming care of transgender and gender nonbinary people. 2nd ed. San Francisco: University of California; 2016.
  23. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, organizadores. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2019.ed.
  24. Godano A, Maggi M, Jannini E, Meriggiola MC, Ghigo E, Todarello O, et al. SIAMS-ONIG Consensus on hormonal treatment in gender identity disorders. *J Endocrinol Invest*. 2009 Nov;32(10):857-64. doi: 10.1007/BF03345758.
  25. Moreno-Pérez O, Esteva De Antonio I; Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN)\*(anexo 1). *Endocrinol Nutr*. 2012 Jun-Jul;59(6):367-82. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2012.02.001.
  26. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer WJ 3rd, Spack NP, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an

- Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3132-54. doi: 10.1210/jc.2009-0345.
27. Klaver M, Dekker MJHJ, de Mutsert R, Twisk JWR, den Heijer M. Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis. *Andrologia.* 2017 Jun;49(5). doi: 10.1111/and.12660
  28. Wiepjes CM, Vlot MC, Klaver M, Nota NM, de Blok CJ, de Jongh RT, et al. Bone mineral density increases in trans persons after 1 year of hormonal treatment: a multicenter prospective observational study. *J Bone Miner Res.* 2017 Jun;32(6):1252-1260. doi: 10.1002/jbmr.3102.
  29. Bisschop PH, Toorians AW, Endert E, Wiersinga WM, Gooren LJ, Fliers E. The effects of sex-steroid administration on the pituitary-thyroid axis in transsexuals. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jul;155(1):11-6. doi: 10.1530/eje.1.02192.
  30. Mueller A, Dittrich R, Binder H, Kuehnel W, Maltaris T, Hoffmann I, et al. High dose estrogen treatment increases bone mineral density in male-to-female transsexuals receiving gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of testosterone. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jul;153(1):107-13. doi: 10.1530/eje.1.01943.
  31. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Posicionamento conjunto medicina diagnóstica inclusiva: cuidando de usuários transgênero [Internet; citado 2019 out. 20]. Disponível em: [https://www.endocrino.org.br/media/pdfs\\_documentos/posicionamento\\_trangenero\\_sbem\\_sbpcml\\_cbr.pdf](https://www.endocrino.org.br/media/pdfs_documentos/posicionamento_trangenero_sbem_sbpcml_cbr.pdf)
  32. Spironolactone: drug information. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2019 [citado 2019 out. 4]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>. Subscription required to view.
  33. Vita R, Settineri S, Liotta M, Benvenga S, Trimarchi F. Changes in hormonal and metabolic parameters in transgender subjects on cross-sex hormone therapy: a cohort study. *Maturitas.* 2018 Jan;107:92-96. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.012.
  34. Cunha FS, Domenice S, Sircili MHP, Mendonca BB, Costa EMF. Low estrogen doses normalize testosterone and estradiol levels to the female range in transgender women. *Clinics (São Paulo).* 2018;73:e86. doi: 10.6061/clinics/2018/e86
  35. Gava G, Cerpolini S, Martelli V, Battista G, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cyproterone acetate vs leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Aug;85(2):239-46. doi: 10.1111/cen.13050.
  36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a

- realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil [Internet; citado 2022 jun. 10]. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC\\_09\\_2015\\_COMP.pdf](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf)
37. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1994 Feb;10(2):93-102. doi: 10.2165/00002018-199410020-00001.
  38. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160.
  39. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde.* 2014;23(1):183-4. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>
  40. Broulik PD, Urbánek V, Libanský P. Eighteen-Year Effect of Androgen Therapy on Bone Mineral Density in Trans(gender) Men. *Horm Metab Res.* 2018 Feb;50(2):133-137. doi: 10.1055/s-0043-118747.
  41. Brown GR, Jones KT. Incidence of breast cancer in a cohort of 5,135 transgender veterans. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jan;149(1):191-8. doi: 10.1007/s10549-014-3213-2.
  42. Caanen MR, Schouten NE, Kuijper EAM, van Rijswijk J, van den Berg MH, van Dulmen-den Broeder E, et al. Effects of long-term exogenous testosterone administration on ovarian morphology, determined by transvaginal (3D) ultrasound in female-to-male transsexuals. *Hum Reprod.* 2017 Jul 1;32(7):1457-1464. doi: 10.1093/humrep/dex098.
  43. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Tøye K, Lapauw B, Kaufman JM, T'Sjoen G. 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.* 2015 Feb;172(2):163-71. doi: 10.1530/EJE-14-0586.
  44. Chan KJ, Liang JJ, Jolly D, Weinand JD, Safer JD. Exogenous testosterone does not induce or exacerbate the metabolic features associated with PCOS among transgender men. *Endocr Pract.* 2018 Jun;24(6):565-572. doi: 10.4158/EP-2017-0247.
  45. Chen H, Wiepjes CM, van Schoor NM, Heijboer AC, de Jongh RT, den Heijer M, et al. Changes of Vitamin D-Binding Protein, and Total, Bioavailable, and Free 25-Hydroxyvitamin D in Transgender People. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;104(7):2728-2734. doi: 10.1210/je.2018-02602. PMID: 30785996.
  46. Cheung AS, Wynne K, Erasmus J, Murray S, Zajac JD. Position statement on the hormonal management of adult transgender and gender diverse individuals. *Med J Aust.* 2019 Aug;211(3):127-133. doi: 10.5694/mja2.50259.
  47. Cupisti S, Giltay EJ, Gooren LJ, Kronawitter D, Oppelt PG, Beckmann MW, et al. 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*. 2010 Dec;94(7):2647-53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.048.
48. Dadasovich R, Auerswald C, Minnis AM, Raymond HF, McFarland W, Wilson EC. Testosterone and sexual risk among transmen: a mixed methods exploratory study. *Cult Health Sex*. 2017 Feb;19(2):256-266. doi: 10.1080/13691058.2016.1216605.
  49. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, van Engelen K, Adank MA, Dreijerink KMA, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 2019 May 14;365:l1652. doi: 10.1136/bmj.l1652.
  50. Defreyne J, Van de Bruaene LDL, Rietzschel E, Van Schuylenbergh J, T'Sjoen GGR. Effects of Gender-Affirming Hormones on Lipid, Metabolic, and Cardiac Surrogate Blood Markers in Transgender Persons. *Clin Chem*. 2019 Jan;65(1):119-134. doi: 10.1373/clinchem.2018.288241.
  51. Deutsch MB, Bhakri V, Kubicek K. Effects of cross-sex hormone treatment on transgender women and men. *Obstet Gynecol*. 2015 Mar;125(3):605-10. doi: 10.1097/AOG.0000000000000692.
  52. Fernandez JD, Kendjorsky K, Narla A, Villasante-Tezanos AG, Tannock LR. Assessment of gender-affirming hormone therapy requirements. *LGBT Health*. 2019 Apr;6(3):101-106. doi: 10.1089/lgbt.2018.0116.
  53. Fisher AD, Castellini G, Ristori J, Casale H, Cassioli E, Sensi C, et al. Cross-sex hormone treatment and psychobiological changes in transsexual persons: two-year follow-up data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):4260-4269. doi: 10.1210/jc.2016-1276.
  54. Gava G, Mancini I, Cerpolini S, Baldassarre M, Seracchioli R, Meriggiola MC. Testosterone undecanoate and testosterone enanthate injections are both effective and safe in transmen over 5 years of administration. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Dec;89(6):878-886. doi: 10.1111/cen.13821.
  55. Giltay EJ, Kho KH, Blansjaar BA, Verbeek MM, Geurtz PB, Geleijnse JM, et al. The sex difference of plasma homovanillic acid is unaffected by cross-sex hormone administration in transsexual subjects. *J Endocrinol*. 2005 Oct;187(1):109-16. doi: 10.1677/joe.1.06307.
  56. Giltay EJ, Bunck MC, Gooren LJ, Zitman FG, Diamant M, Teerlink T. Effects of sex steroids on the neurotransmitter-specific aromatic amino acids phenylalanine, tyrosine, and tryptophan in transsexual subjects. *Neuroendocrinology*. 2008;88(2):103-10. doi: 10.1159/000135710.
  57. Greene DN, McPherson GW, Rongitsch J, Imborek KL, Schmidt RL, Humble RM, et al. Hematology reference intervals for transgender adults on stable hormone therapy. *Clin Chim Acta*. 2019 May;492:84-90. doi: 10.1016/j.cca.2019.02.011.

58. Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, Colau JC, Brémont-Weil C, Frydman R, et al. Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online*. 2010 Apr;20(4):553-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.12.021.
59. Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009 Nov;161(5):795-8. doi: 10.1530/EJE-09-0412.
60. Lapinski J, Covas T, Perkins JM, Russell K, Adkins D, Coffigny MC, et al. Best Practices in Transgender Health: A Clinician's Guide. *Prim Care*. 2018 Dec;45(4):687-703. doi: 10.1016/j.pop.2018.07.007.
61. Loverro G, Resta L, Dellino M, Edoardo DN, Cascarano MA, Loverro M, et al. Uterine and ovarian changes during testosterone administration in young female-to-male transsexuals. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;55(5):686-691. doi: 10.1016/j.tjog.2016.03.004.
62. McFarlane T, Zajac JD, Cheung AS. Gender-affirming hormone therapy and the risk of sex hormone-dependent tumours in transgender individuals-A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Dec;89(6):700-711. doi: 10.1111/cen.13835.
63. Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A, Altieri P, Saad F, Kalhorn T, et al. Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals. *J Sex Med*. 2008 Oct;5(10):2442-53. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00909.x.
64. Metzger NY, Boettger S. The effect of testosterone therapy on personality traits of trans men: a controlled prospective study in Germany and Switzerland. *Psychiatry Res*. 2019 Jun;276:31-38. doi: 10.1016/j.psychres.2019.03.053.
65. Mueller A, Kiesewetter F, Binder H, Beckmann MW, Dittrich R. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3470-5. doi: 10.1210/jc.2007-0746.
66. Nguyen HB, Loughhead J, Lipner E, Hantsoo L, Kornfield SL, Epperson CN. What has sex got to do with it? The role of hormones in the transgender brain. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Jan;44(1):22-37. doi: 10.1038/s41386-018-0140-7.
67. Nota NM, Dekker MJHJ, Klaver M, Wiepjes CM, van Trotsenburg MA, Heijboer AC, et al. Prolactin levels during short- and long-term cross-sex hormone treatment: an observational study in transgender persons. *Andrologia*. 2017 Aug;49(6). doi: 10.1111/and.12666.
68. Oliphant J, Veale J, Macdonald J, Carroll R, Johnson R, Harte M, et al. Guidelines for Gender Affirming Healthcare for Gender Diverse and Transgender Children, Young People and Adults in Aotearoa, New Zealand. *N Z Med J*. 2018 Dec 14;131(1487):86-96.

69. Pelusi C, Costantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, et al. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med*. 2014 Dec;11(12):3002-11. doi: 10.1111/jsm.12698.
70. De Roo C, Tilleman K, Vercruysse C, Declercq H, T'Sjoen G, Weyers S, et al. Texture profile analysis reveals a stiffer ovarian cortex after testosterone therapy: a pilot study. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Sep;36(9):1837-1843. doi: 10.1007/s10815-019-01513-x.
71. SoRelle JA, Jiao R, Gao E, Veazey J, Frame I, Quinn AM, et al. Impact of hormone therapy on laboratory values in transgender patients. *Clin Chem*. 2019 Jan;65(1):170-179. doi: 10.1373/clinchem.2018.292730.
72. Spratt DI, Stewart II, Savage C, Craig W, Spack NP, Chandler DW, et al. Subcutaneous Injection of Testosterone Is an Effective and Preferred Alternative to Intramuscular Injection: Demonstration in Female-to-Male Transgender Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2349-2355. doi: 10.1210/jc.2017-00359.
73. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of transgender medicine. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):97-117. doi: 10.1210/er.2018-00011.
74. Velho I, Figuera TM, Ziegelmann PK, Spritzer PM. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *Andrology*. 2017 Sep;5(5):881-888. doi: 10.1111/andr.12382.
75. Wilson DM, Kiang TKL, Ensom MHH. Pharmacokinetics, safety, and patient acceptability of subcutaneous versus intramuscular testosterone injection for gender-affirming therapy: A pilot study. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Mar 15;75(6):351-358. doi: 10.2146/ajhp170160.
76. Adeleye AJ, Reid G, Kao CN, Mok-Lin E, Smith JF. Semen parameters among transgender women with a history of hormonal treatment. *Urology*. 2019 Feb;124:136-141. doi: 10.1016/j.urology.2018.10.005.
77. Arnold JD, Sarkodie EP, Coleman ME, Goldstein DA. Incidence of Venous Thromboembolism in Transgender Women Receiving Oral Estradiol. *J Sex Med*. 2016 Nov;13(11):1773-1777. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.09.001.
78. Bettocchi C, Palumbo F, Cormio L, Ditunno P, Battaglia M, Selvaggi FP. The effects of androgen depletion on human erectile function: a prospective study in male-to-female transsexuals. *Int J Impot Res*. 2004 Dec;16(6):544-6. doi: 10.1038/sj.ijir.3901216.
79. de Blok CJM, Klaver M, Wiepjes CM, Nota NM, Heijboer AC, Fisher AD, et al. Breast development in transwomen after 1 year of cross-sex hormone therapy: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):532-538. doi: 10.1210/jc.2017-01927.

80. Chrisostomo KR, Skare TL, Chrisostomo HR, Barbosa EJJ, Nisihara R. Transwomen and bone mineral density: a cross-sectional study in Brazilian population. *Br J Radiol*. 2020 Jul;93(1111):20190935. doi: 10.1259/bjr.20190935.
81. Elaut E, De Cuypere G, De Sutter P, Gijs L, Van Trotsenburg M, Heylens G, et al. Hypoactive sexual desire in transsexual women: prevalence and association with testosterone levels. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar;158(3):393-9. doi: 10.1530/EJE-07-0511.
82. Fung R, Hellstern-Layefsky M, Tastenhoye C, Lega I, Steele L. Differential Effects of Cyproterone Acetate vs Spironolactone on Serum High-Density Lipoprotein and Prolactin Concentrations in the Hormonal Treatment of Transgender Women. *J Sex Med*. 2016 Nov;13(11):1765-1772. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.09.012.
83. Jain J, Kwan D, Forcier M. Medroxyprogesterone acetate in gender-affirming therapy for transwomen: results from a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5148-5156. doi: 10.1210/jc.2018-02253.
84. Künzel HE, Murck H, Stalla GK, Steiger A. Changes in the sleep electroencephalogram (EEG) during male to female transgender therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Aug;36(7):1005-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.12.014.
85. Mueller A, Binder H, Cupisti S, Hoffmann I, Beckmann MW, Dittrich R. Effects on the male endocrine system of long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists and estrogens in male-to-female transsexuals. *Horm Metab Res*. 2006 Mar;38(3):183-7. doi: 10.1055/s-2006-925198.
86. Roberts TK, Kraft CS, French D, Ji W, Wu AH, Tangpricha V, et al. Interpreting laboratory results in transgender patients on hormone therapy. *Am J Med*. 2014 Feb;127(2):159-62. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.10.009.
87. Schneider F, Neuhaus N, Wistuba J, Zitzmann M, Heß J, Mahler D, et al. Testicular Functions and Clinical Characterization of Patients with Gender Dysphoria (GD) Undergoing Sex Reassignment Surgery (SRS). *J Sex Med*. 2015 Nov;12(11):2190-200. doi: 10.1111/jsm.13022.
88. T'Sjoen G, Weyers S, Taes Y, Lapauw B, Toye K, Goemaere S, et al. Prevalence of low bone mass in relation to estrogen treatment and body composition in male-to-female transsexual persons. *J Clin Densitom*. 2009 Jul-Sep;12(3):306-13. doi: 10.1016/j.jocd.2008.11.002.
89. Wiepjes CM, Jongh RT, Blok CJ, Vlot MC, Lips P, Twisk JW, et al. Bone safety during the first ten years of gender-affirming hormonal treatment in transwomen and transmen. *J Bone Miner Res*. 2019 Mar;34(3):447-454. doi: 10.1002/jbmr.3612.
90. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 May 1;103(5):1715-1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229.\*

91. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):581-9. doi: 10.1007/s00198-004-1780-5. \*
92. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro\\_deteccao\\_precoce\\_final.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf)>. Acesso em: 24 jan. 2016.\*
93. Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 19. ed. São Paulo: Manole; 1999.
94. Radominski SC, Bernardo W, de Paula AP, Albergaria B, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(Supl 2):s452-s466. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.001>
95. Sowinski JS, Gunderman RB. Transgender patients: what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenology.* 2018;210(5):1106-1110. doi: 10.2214/AJR.17.18904
96. Sociedade Brasileira de Urologia. Nota oficial 2018 – Rastreamento do Câncer de Próstata. Rio de Janeiro: SBU; 14 set. 2018 [citado 2019 out. 20]. Disponível em: <https://portaldaurologia.org.br/publico/noticias/nota-oficial-2018-rastreamento-do-cancer-de-prostata/>

## APÊNDICE A – FONTES, ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE LITERATURA E QUANTITATIVO DE ESTUDOS ENCONTRADOS

| BASE DE DADOS                                  | ESTRATÉGIAS DE BUSCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nº de estudos |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>G-I-N</b><br>(Data da busca: 23/08/2020)    | Transsexual, transperson, Transsexualism, Transgender Gender, Dysphoria Gender, Identity transgenderism, cross sex gender dysphoric, gender-incongruent person, cross-sex hormone therapy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9 estudos     |
| <b>Cochrane</b><br>(Data da busca: 23/08/2020) | (ID Search #1 MeSH descriptor: [Transsexualism] explode all trees<br>#2 MeSH descriptor: [Transgender Persons] explode all trees<br>#3 MeSH descriptor: [Gender Dysphoria] explode all trees<br>#4 MeSH descriptor: [Health Services for Transgender Persons] explode all trees<br>#5 MeSH descriptor: [Gonadal Steroid Hormones] explode all trees<br>#6 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees<br>#7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) with Cochrane Library publication date Between Jan 2004 and Aug 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 22 estudos    |
| <b>EMBASE</b><br>(Data da busca: 23/08/2020)   | ('gender dysphoria'/exp OR 'dysphoria, gender' OR 'gender dysphoria' OR 'gender identity disorder' OR 'sexual dysphoria' OR 'transgenderism'/exp OR 'transgenderism' OR 'transsexualism'/exp OR 'female to male transsexualism' OR 'male to female transsexualism' OR 'transsexualism' OR 'transgender'/exp OR 'trans people' OR 'trans person' OR 'transgender' OR 'transgender person' OR 'transgender persons' OR 'transgendered people' OR 'transgendered person' OR 'transgendered persons' OR 'transgenders' OR 'transpeople' OR 'transperson' OR 'transsexual' OR 'transsexuals' OR 'transsexual*' OR 'transgender*') AND ('sex hormone'/exp OR 'gonadal hormone' OR 'gonadal hormones' OR 'gonadal steroid hormone' OR 'gonadal steroid hormones' OR 'hormone, sex' OR 'sex hormone' OR 'sex hormones' OR 'sex steroid' OR 'sex steroid hormone' OR 'sexual hormone' OR 'steroid, sex' OR 'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' OR 'drug treatment' OR 'medicament therapy' OR 'medicament treatment' OR 'medication' OR 'medicinal therapy' OR 'medicinal treatment' OR 'pharmaceutical therapy' OR 'pharmaceutical treatment' OR 'pharmaco-therapy' OR 'pharmaco-treatment' OR 'pharmacological therapy' OR 'pharmacological treatment' OR 'pharmacotherapy' OR 'pharmacotreatment' OR 'therapeutic uses' OR 'therapy, drug' OR 'therapy, pharmacological' OR 'treatment, drug' OR 'treatment, pharmacological' OR 'cross sex hormone therapy'/exp) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND ([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2004-2020]/py | 59 estudos    |

Continua

Continuação

| BASE DE DADOS                                                | ESTRATÉGIAS DE BUSCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nº de estudos |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>MEDLINE/<br/>PubMed</b><br>(Data da busca:<br>23/08/2020) | (((((((((((health services for transgender persons[MeSH Terms]) OR gender identity[MeSH Terms]) OR gender dysphoria[MeSH Terms]) OR transgender persons[MeSH Terms]) OR transsexualism[MeSH Terms])) OR transgender*)) OR transsexual*)) AND (((("cross sex hormone therapy") OR "sex hormone") OR drug therapy[MeSH Terms]) OR gonadal steroid hormones[MeSH Terms]))) AND (((((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]))) OR (((((((incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]))) OR ((prognos*[Title/Abstract] OR (first[Title/Abstract] AND episode[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract]))) OR (((((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) OR ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))) OR (((sensitivity*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]))) OR (specificity[Title/Abstract])))) Filters: Publication date from 2004/01/01 to 2020/08/23; Humans | 643 estudos   |
| <b>TOTAL DE ESTUDOS</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>733</b>    |

## APÊNDICE B – ESTUDOS EXCLUÍDOS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO SELECIONADOS (FASE DE ELEGIBILIDADE)

| Critérios de Exclusão                         | Estudos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) Estudos não encontrados na íntegra. (n=3) | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, Stefani R, Ceccarelli I, Bertaccini A, et al. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. <i>Pain</i>. 2007 Nov;132 Suppl 1:S60-7.</li> <li>2. Costantino A, Cerpolini S, Alvisi S, Morselli PG, Venturoli S, Meriggiola MC. A prospective study on sexual function and mood in female-to-male transsexuals during testosterone administration and after sex reassignment surgery. <i>J Sex Marital Ther</i>. 2013;39(4):321-35.</li> <li>3. Sedlak CA, Roller CG, van Dulmen M, Alharbi HA, Sanata JD, Leifson MA, et al. Transgender Individuals and Osteoporosis Prevention. <i>Orthop Nurs</i>. 2017 Jul/Aug;36(4):259-268.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (2) Desenho de estudo fora do escopo. (n=22)  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asscheman H, et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. <i>Andrologia</i>. 2014 Sep;46(7):791-5.</li> <li>2. Braun H, et al. Cancer in Transgender People: Evidence and Methodological Considerations. <i>Epidemiol Rev</i>. 2017 Jan 1;39(1):93-107.</li> <li>3. Gooren L, Lips P. Conjectures concerning cross-sex hormone treatment of aging transsexual persons. <i>J Sex Med</i>. 2014 Aug;11(8):2012-9.</li> <li>4. Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. <i>Horm Res</i>. 2005;64 Suppl 2:31-6.</li> <li>5. Gooren LJ, Wierckx K, Giltay EJ. Cardiovascular disease in transsexual persons treated with cross-sex hormones: reversal of the traditional sex difference in cardiovascular disease pattern. <i>Eur J Endocrinol</i>. 2014 Jun;170(6):809-19.</li> <li>6. Gooren LJG, Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to females. <i>J Sex Med</i>. 2008 Apr;5(4):765-776.</li> <li>7. Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i>. 2017 Apr;5(4):301-311.</li> <li>8. Klein C, Gorzalka BB. Sexual functioning in transsexuals following hormone therapy and genital surgery: a review. <i>J Sex Med</i>. 2009 Nov;6(11):2922-39; quiz 2940-1.</li> <li>9. Schneider F, et al. Andrology of male-to-female transsexuals: influence of cross-sex hormone therapy on testicular function. <i>Andrology</i>. 2017 Sep;5(5):873-880.</li> <li>10. Shatzel JJ, Connelly KJ, DeLoughery TG. Thrombotic issues in transgender medicine: A review. <i>Am J Hematol</i>. 2017 Feb;92(2):204-208.</li> <li>11. Smith KP, Madison CM, Milne NM. Gonadal suppressive and cross-sex hormone therapy for gender dysphoria in adolescents and adults. <i>Pharmacotherapy</i>. 2014 Dec;34(12):1282-97.</li> <li>12. Tangpricha V, den Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i>. 2017 Apr;5(4):291-300.</li> <li>13. Wierckx K, et al. Sexual desire in trans persons: associations with sex reassignment treatment. <i>J Sex Med</i>. 2014 Jan;11(1):107-18.</li> <li>14. Radix A. Hormone Therapy for Transgender Adults. <i>Urol Clin North Am</i>. 2019 Nov;46(4):467-473. doi: 10.1016/j.ucl.2019.07.001.</li> <li>15. Safer JD, Tangpricha V. Care of Transgender Persons. <i>N Engl J Med</i>. 2019 Dec 19;381(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMcp1903650.</li> </ol> |



| Critérios de Exclusão                                                             | Estudos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (2) Desenho de estudo fora do escopo. (n=22)                                      | <p>16. Connelly PJ, Marie Freel E, Perry C, Ewan J, Touyz RM, Currie G, Delles C. Gender-Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults. <i>Hypertension</i>. 2019 Dec;74(6):1266-1274. doi: 10.1161</p> <p>17. Moravek MB. Gender-Affirming Hormone Therapy for Transgender Men. <i>Clin Obstet Gynecol</i>. 2018 Dec;61(4):687-704. doi: 10.1097/GRF.0000000000000398.</p> <p>18. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, den Heijer M. Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy. <i>Circulation</i>. 2019 Mar 12;139(11):1461-1462. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584.</p> <p>19. Marks DH, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Dermatologic Surgical Care for Transgender Individuals. <i>Dermatol Surg</i>. 2019 Mar;45(3):446-457. doi: 10.1097/DSS.0000000000001718.</p> <p>20. Bretherton I, Thrower E, Grossmann M, Zajac JD, Cheung AS. Cross-sex hormone therapy in Australia: the prescription patterns of clinicians experienced in adult transgender healthcare. <i>Intern Med J</i>. 2019 Feb;49(2):182-188. doi: 10.1111/imj.14035.</p> <p>21. Motosko CC, Zakhem GA, Pomeranz MK, Pomerantz R, Saadeh PB, Gothard MD, Hazen A. Effect of testosterone on chests and abdomens of transgender men. <i>J Am Acad Dermatol</i>. 2019 Aug;81(2):634-636. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.030.</p> <p>22. Park JA, Carter EE, Larson AR. Risk factors for acne development in the first 2 years after initiating masculinizing testosterone therapy among transgender men. <i>J Am Acad Dermatol</i>. 2019 Aug;81(2):617-618. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.040.</p>                                                                                                  |
| (3) Não há explicitação clara da faixa de idade dos indivíduos da amostra. (n=46) | <p>1. Auer MK, Cecil A, Roepke Y, Bultynck C, Pas C, Fuss J, et al. 12-months metabolic changes among gender dysphoric individuals under cross-sex hormone treatment: a targeted metabolomics study. <i>Sci Rep</i>. 2016 Nov 11;6:37005.</p> <p>2. Auer MK, Ebert T, Pietzner M, Defreyne J, Fuss J, Stalla GK, et al. Effects of Sex Hormone Treatment on the Metabolic Syndrome in Transgender Individuals: Focus on Metabolic Cytokines. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 2018 Feb 1;103(2):790-802.</p> <p>3. Baldassarre M, Giannone FA, Foschini MP, Battaglia C, Busacchi P, Venturoli S, et al. Effects of long-term high dose testosterone administration on vaginal epithelium structure and estrogen receptor-<math>\alpha</math> and -<math>\beta</math> expression of young women. <i>Int J Impot Res</i>. 2013 Sep;25(5):172-7.</p> <p>4. Berra M, Armillotta F, D'Emidio L, Costantino A, Martorana G, Pelusi G, et al. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. <i>Asian J Androl</i>. 2006 Nov;8(6):725-9.</p> <p>5. Bultynck C, Pas C, Defreyne J, Cosyns M, den Heijer M, T'Sjoen G. Self-perception of voice in transgender persons during cross-sex hormone therapy. <i>Laryngoscope</i>. 2017 Dec;127(12):2796-2804.</p> <p>6. Ciccone MM, Loverro G, Scicchitano P, Loverro M, Ricci G, Scaramuzzi F, et al. Surgical and pharmacological reassignment: influence on transsexual cardiovascular risk profile. <i>Intern Med J</i>. 2017 Nov;47(11):1255-1262.</p> <p>7. Colizzi M, Costa R, Scaramuzzi F, Palumbo C, Tyropani M, Pace V, et al. Concomitant psychiatric problems and hormonal treatment induced metabolic syndrome in gender dysphoria individuals: a 2 year follow-up study. <i>J Psychosom Res</i>. 2015 Apr;78(4):399-406.</p> |

| Critérios de Exclusão                                                             | Estudos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (3) Não há explicitação clara da faixa de idade dos indivíduos da amostra. (n=46) | <ol style="list-style-type: none"> <li>8. De Roo C, Lierman S, Tilleman K, Peynshaert K, Braeckmans K, Caanen M, et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. <i>Reprod Biomed Online</i>. 2017 Jun;34(6):557-566.</li> <li>9. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i>. 2010 Jan;72(1):1-10.</li> <li>10. Emi Y, Adachi M, Sasaki A, Nakamura Y, Nakatsuka M. Increased arterial stiffness in female-to-male transsexuals treated with androgen. <i>J Obstet Gynaecol Res</i>. 2008 Oct;34(5):890-7.</li> <li>11. Giltay EJ, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR, de Vries NA, Gooren LJ. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. <i>J Endocrinol</i>. 2004 Jan;180(1):107-12.</li> <li>12. Gómez-Gil E, Cañizares S, Torres A, de la Torre F, Halperin I, Salameiro M. Androgen treatment effects on memory in female-to-male transsexuals. <i>Psychoneuroendocrinology</i>. 2009 Jan;34(1):110-7.</li> <li>13. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 2008 Jan;93(1):19-25.</li> <li>14. Haraldsen IR, Egeland T, Haug E, Finset A, Opjordsmoen S. Cross-sex hormone treatment does not change sex-sensitive cognitive performance in gender identity disorder patients. <i>Psychiatry Res</i>. 2005 Dec 15;137(3):161-74.</li> <li>15. Heylens G, Verroken C, De Cock S, T'Sjoen G, De Cuypere G. Effects of different steps in gender reassignment therapy on psychopathology: a prospective study of persons with a gender identity disorder. <i>J Sex Med</i>. 2014 Jan;11(1):119-26. Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. <i>J Sex Med</i>. 2007 Sep;4(5):1479-84.</li> <li>16. Kranz GS, Seiger R, Kaufmann U, Hummer A, Hahn A, Ganger S, et al. Effects of sex hormone treatment on white matter microstructure in individuals with gender dysphoria. <i>Neuroimage</i>. 2017 Apr 15;150:60-67.</li> <li>17. Kronawitter D, Gooren LJ, Zollver H, Oppelt PG, Beckmann MW, Dittrich R, et al. Effects of transdermal testosterone or oral dydrogesterone on hypoactive sexual desire disorder in transsexual women: results of a pilot study. <i>Eur J Endocrinol</i>. 2009 Aug;161(2):363-8.</li> <li>18. Kurahashi H, Gooren LJ, Zollver H, Oppelt PG, Beckmann MW, Dittrich R, et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. <i>Endocr J</i>. 2013;60(12):1321-7.</li> <li>19. Miles C, Green R, Hines M. Estrogen treatment effects on cognition, memory and mood in male-to-female transsexuals. <i>Horm Behav</i>. 2006 Dec;50(5):708-17.</li> <li>20. Mueller A, et al. Body composition and bone mineral density in male-to-female transsexuals during cross-sex hormone therapy using gonadotrophin-releasing hormone agonist. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i>. 2011 Feb;119(2):95-100.</li> <li>21. Mueller A, Zollver H, Kronawitter D, Oppelt PG, Claassen T, Hoffmann I, et al. Effects of intramuscular testosterone undecanoate on body composition and bone mineral density in female-to-male transsexuals. <i>J Sex Med</i>. 2010 Sep;7(9):3190-8.</li> <li>22. Mueller SC, Wierckx K, Jackson K, T'Sjoen G. Circulating androgens correlate with resting-state MRI in transgender men. <i>Psychoneuroendocrinology</i>. 2016 Nov;73:91-98.</li> </ol> |



| Critérios de Exclusão                                                             | Estudos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (3) Não há explicitação clara da faixa de idade dos indivíduos da amostra. (n=46) | <p>23. Nakamura A, Watanabe M, Sugimoto M, Sako T, Mahmood S, Kaku H, et al. Dose-response analysis of testosterone replacement therapy in patients with female to male gender identity disorder. <i>Endocr J</i>. 2013;60(3):275-81.</p> <p>24. Ott J, Aust S, Promberger R, Huber JC, Kaufmann U. Cross-sex hormone therapy alters the serum lipid profile: a retrospective cohort study in 169 transsexuals. <i>J Sex Med</i>. 2011 Aug;8(8):2361-9.</p> <p>25. Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, Huber JC, Tempfer CB. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. <i>Fertil Steril</i>. 2010 Mar 1;93(4):1267-72.</p> <p>26. Perrone AM, Cerpolini S, Maria Salfi NC, Ceccarelli C, De Giorgi LB, Formelli G, et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals. <i>J Sex Med</i>. 2009 Nov;6(11):3193-200.</p> <p>27. Resmini E, Andraghetti G, Rebora A, Cordera R, Vera L, Giusti M, et al. Leptin, ghrelin, and adiponectin evaluation in transsexual subjects during hormonal treatments. <i>J Androl</i>. 2008 Sep-Oct;29(5):580-5.</p> <p>28. Ruetsche AG, Kneubuehl R, Birkhaeuser MH, Lippuner K. Cortical and trabecular bone mineral density in transsexuals after long-term cross-sex hormonal treatment: a cross-sectional study. <i>Osteoporos Int</i>. 2005 Jul;16(7):791-8.</p> <p>29. Schöning S, Engelen A, Bauer C, Kugel H, Kersting A, Roestel C, et al. Neuroimaging differences in spatial cognition between men and male-to-female transsexuals before and during hormone therapy. <i>J Sex Med</i>. 2010 May;7(5):1858-67.</p> <p>30. Seal LJ, Franklin S, Richards C, Shishkareva A, Sinclair C, Barrett J. Predictive markers for mastoplasty and a comparison of side effect profiles in transwomen taking various hormonal regimens. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 2012 Dec;97(12):4422-8. Seiger R, Hahn A, Hummer A, Kranz GS, Ganger S, Woletz M, et al. Subcortical gray matter changes in transgender subjects after long-term cross-sex hormone administration. <i>Psychoneuroendocrinology</i>. 2016 Dec;74:371-379.</p> <p>31. Sharula, Chekir C, Emi Y, Arai F, Kikuchi Y, Sasaki A, et al. Altered arterial stiffness in male-to-female transsexuals undergoing hormonal treatment. <i>J Obstet Gynaecol Res</i>. 2012 Jun;38(6):932-40.</p> <p>32. T'Sjoen GG, Beguin Y, Feyen E, Rubens R, Kaufman JM, Gooren L. Influence of exogenous oestrogen or (anti-) androgen administration on soluble transferrin receptor in human plasma. <i>J Endocrinol</i>. 2005 Jul;186(1):61-7.</p> <p>33. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, Haraldsen I, Fisher AD, Toye K, et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. <i>J Sex Med</i>. 2014 Aug;11(8):1999-2011.</p> <p>34. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, Van Caenegem E, Roef G, Heylens G, et al. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. <i>J Sex Med</i>. 2012 Oct;9(10):2641-51.</p> <p>35. Wierckx K, Van de Peer F, Verhaeghe E, Dedeker D, Van Caenegem E, Toye K, et al. Short- and long-term clinical skin effects of testosterone treatment in trans men. <i>J Sex Med</i>. 2014 Jan;11(1):222-9.</p> <p>36. Wilson R, Spiers A, Ewan J, Johnson P, Jenkins C, Carr S. Effects of high dose oestrogen therapy on circulating inflammatory markers. <i>Maturitas</i>. 2009 Mar 20;62(3):281-6.</p> <p>37. Wisniewski AB, Prendeville MT, Dobs AS. Handedness, functional cerebral hemispheric lateralization, and cognition in male-to-female transsexuals receiving cross-sex hormone treatment. <i>Arch Sex Behav</i>. 2005 Apr;34(2):167-72.</p> |

| Critérios de Exclusão                                                             | Estudos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (3) Não há explicitação clara da faixa de idade dos indivíduos da amostra. (n=46) | <p>38. Yahyaoui R, Esteve I, Haro-Mora JJ, Almaraz MC, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2008 Jun;93(6):2230-3.</p> <p>39. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Guillaumon A. Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. <i>J Sex Med.</i> 2014 May;11(5):1248-61.</p> <p>40. Khan J, Schmidt RL, Spittal MJ, Goldstein Z, Smock KJ, Greene DN. Venous Thrombotic Risk in Transgender Women Undergoing Estrogen Therapy: A Systematic Review and Metaanalysis. <i>Clin Chem.</i> 2019 Jan;65(1):57-66. doi: 10.1373/clinchem.2018.288316.</p> <p>41. Boskey ER, Taghinia AH, Ganor O. Association of Surgical Risk With Exogenous Hormone Use in Transgender Patients: A Systematic Review. <i>JAMA Surg.</i> 2019 Feb 1;154(2):159-169. doi: 10.1001/jamasurg.2018.4598.</p> <p>42. Defreyne J, Kreukels B, T'Sjoen G, Staphorsius A, Den Heijer M, Heylens G, Elaut E. 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. <i>Horm Behav.</i> 2019 Apr;110:29-39. doi: 10.1016/j.yhbeh.2019.02.016.</p> <p>43. Barnard EP, Dhar CP, Rothenberg SS, Menke MN, Witchel SF, Montano GT, Orwig KE, Valli-Pulaski H. Fertility Preservation Outcomes in Adolescent and Young Adult Feminizing Transgender Patients. <i>Pediatrics.</i> 2019 Sep;144(3):e20183943. doi: 10.1542/peds.2018-3943.</p> <p>44. van Velzen DM, Paldino A, Klaver M, Nota NM, Defreyne J, Hovingh GK, Thijs A, Simsek S, T'Sjoen G, den Heijer M. Cardiometabolic Effects of Testosterone in Transmen and Estrogen Plus Cyproterone Acetate in Transwomen. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2019 Jun 1;104(6):1937-1947. doi: 10.1210/jc.2018-02138</p> |
| (4) Amostra/população com indivíduos menores de 18 anos. (n=15)                   | <p>1. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2011 Apr;164(4):635-42.</p> <p>2. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Tøye K, et al. Preservation of volumetric bone density and geometry in trans women during cross-sex hormonal therapy: a prospective observational study. <i>Osteoporosis Int.</i> 2014; 26 (1):35-47.</p> <p>3. Dekker MJ, Wierckx K, Van Caenegem E, Klaver M, Kreukels BP, Elaut E, et al. A european network for the investigation of gender incongruence: endocrine part. <i>J Sex Med.</i> 2016 Jun;13(6):994-9.</p> <p>4. Duschek EJ, Gooren LJ, Netelenbos C. Comparison of effects of the rise in serum testosterone by raloxifene and oral testosterone on serum insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3. <i>Maturitas.</i> 2005 Jul 16;51(3):286-93.</p> <p>5. Gómez-Gil E, Zubiaurre-Elorza L, Esteve I, Guillaumon A, Godás T, Cruz Almaraz M, et al. Hormone-treated transsexuals report less social distress, anxiety and depression. <i>Psychoneuroendocrinology.</i> 2012 May;37(5):662-70.</p> <p>6. Gooren LJ, van Trotsenburg MA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. <i>J Sex Med.</i> 2013 Dec;10(12):3129-34.</p> <p>7. Gooren LJ, Sungkaew T, Giltay EJ, Guadamuz TE. Cross-sex hormone use, functional health and mental well-being among transgender men (Toms) and Transgender Women (Kathoeys) in Thailand. <i>Cult Health Sex.</i> 2015;17(1):92-103.</p>                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Critérios de Exclusão                                                              | Estudos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (4) Amostra/<br>população<br>com<br>indivíduos<br>menores de<br>18 anos.<br>(n=15) | <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Haraldsen IR, Haug E, Falch J, Egeland T, Opjordsmoen S. Cross-sex pattern of bone mineral density in early onset gender identity disorder. <i>Horm Behav.</i> 2007 Sep;52(3):334-43.</li> <li>9. Keo-Meier CL, Herman LI, Reisner SL, Pardo ST, Sharp C, Babcock JC. Testosterone treatment and MMPI-2 improvement in transgender men: a prospective controlled study. <i>J Consult Clin Psychol.</i> 2015 Feb;83(1):143-56.</li> <li>10. Oda H, Kinoshita T. Efficacy of hormonal and mental treatments with MMPI in FtM individuals: cross-sectional and longitudinal studies. <i>BMC Psychiatry.</i> 2017 Jul 17;17(1):256.</li> <li>11. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Effect of sex steroids on the bone health of transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2017 Nov 1;102(11):3904-3913.</li> <li>12. Van Borsel J, De Maesschalck D. Speech rate in males, females, and male-to-female transsexuals. <i>Clin Linguist Phon.</i> 2008 Sep;22(9):679-85.</li> <li>13. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, De Cuypere G, Taes Y, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2013 Sep 13;169(4):471-8.</li> <li>14. Grimstad FW, Fowler KG, New EP, Ferrando CA, Pollard RR, Chapman G, Gomez-Lobo V, Gray M. Uterine pathology in transmasculine persons on testosterone: a retrospective multicenter case series. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2019 Mar;220(3):257.e1-257.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.021.</li> <li>15. Kent MA, Winoker JS, Grotas AB. Effects of Feminizing Hormones on Sperm Production and Malignant Changes: Microscopic Examination of Post Orchiectomy Specimens in Transwomen. <i>Urology.</i> 2018 Nov;121:93-96. doi: 10.1016/j.urology.2018.07.023.</li> </ol> |
| (5) Desfechos fora do<br>escopo deste PCDT.<br>(n=35)                              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Auer MK, Fuss J, Nieder TO, Briken P, Biedermann SV, Stalla GK, et al. Desire to have children among transgender people in germany: a cross-sectional multi-center study. <i>J Sex Med.</i> 2018 May;15(5):757-767.</li> <li>2. Bird BM, Welling LLM, Ortiz TL, Moreau BJP, Hansen S, Emond M, et al. Effects of exogenous testosterone and mating context on men's preferences for female facial femininity. <i>Horm Behav.</i> 2016 Sep;85:76-85.</li> <li>3. Bunck MC, Giltay EJ, Diamant M, Gooren LJ, Teerlink T. Differential effects of cross-sex hormonal treatment on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in healthy male-to-female and female-to-male transsexuals. <i>Atherosclerosis.</i> 2009 Sep;206(1):245-50.</li> <li>4. Colizzi M, Costa R, Todarello O. Transsexual patients' psychiatric comorbidity and positive effect of cross-sex hormonal treatment on mental health: results from a longitudinal study. <i>Psychoneuroendocrinology.</i> 2014 Jan;39:65-73.</li> <li>5. Colizzi M, Costa R, Pace V, Todarello O. Hormonal treatment reduces psychobiological distress in gender identity disorder, independently of the attachment style. <i>J Sex Med.</i> 2013 Dec;10(12):3049-58.</li> <li>6. Cosyns M, Van Borsel J, Wierckx K, Dedeker D, Van de Peer F, Daelman T, et al. Voice in female-to-male transsexual persons after long-term androgen therapy. <i>Laryngoscope.</i> 2014 Jun;124(6):1409-14.</li> <li>7. de Ronde W, Vogel S, Bui HN, Heijboer AC. Reduction in 24-hour plasma testosterone levels in subjects who showered 15 or 30 minutes after application of testosterone gel. <i>Pharmacotherapy.</i> 2011 Mar;31(3):248-52.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Critérios de Exclusão                              | Estudos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (5) Desfechos fora do escopo deste PCDT.<br>(n=35) | <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Deuster D, Di Vincenzo K, Szukaj M, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Dobel C. Change of speech fundamental frequency explains the satisfaction with voice in response to testosterone therapy in female-to-male gender dysphoric individuals. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2016 Aug;273(8):2127-31.</li> <li>9. Deuster D, et al. Voice deepening under testosterone treatment in female-to-male gender dysphoric individuals. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2016 Apr;273(4):959-65.</li> <li>10. Dubois LZ. Associations between transition-specific stress experience, nocturnal decline in ambulatory blood pressure, and C-reactive protein levels among transgender men. <i>Am J Hum Biol.</i> 2012 Jan-Feb;24(1):52-61.</li> <li>11. Fisher AD, Castellini G, Bandini E, Casale H, Fanni E, Benni L, et al. Cross-sex hormonal treatment and body uneasiness in individuals with gender dysphoria. <i>J Sex Med.</i> 2014 Mar;11(3):709-19.</li> <li>12. Gorin-Lazard A, Baumstarck K, Boyer L, Maquigneau A, Penochet JC, Pringuey D, et al. Hormonal therapy is associated with better self-esteem, mood, and quality of life in transsexuals. <i>J Nerv Ment Dis.</i> 2013 Nov;201(11):996-1000.</li> <li>13. Gorin-Lazard A, Baumstarck K, Boyer L, Maquigneau A, Gebleux S, Penochet JC, et al. Is hormonal therapy associated with better quality of life in transsexuals? A cross-sectional study. <i>J Sex Med.</i> 2012 Feb;9(2):531-41.</li> <li>14. Hancock AB, Childs KD, Irwig MS. Trans male voice in the first year of testosterone therapy: make no assumptions. <i>J Speech Lang Hear Res.</i> 2017 Sep 18;60(9):2472-2482.</li> <li>15. Jones BA, Haycraft E, Bouman WP, Brewin N, Claes L, Arcelus J. Risk factors for eating disorder psychopathology within the treatment seeking transgender population: the role of cross-sex hormone treatment. <i>Eur Eat Disord Rev.</i> 2018 Mar;26(2):120-128.</li> <li>16. Liang JJ, Jolly D, Chan KJ, Safer JD. Testosterone levels achieved by medically treated transgender women in a United States endocrinology clinic cohort. <i>Endocr Pract.</i> 2018 Feb;24(2):135-142.</li> <li>17. Lood Y, Aardal-Eriksson E, Webe C, Ahlner J, Ekman B, Wahlberg J. Relationship between testosterone in serum, saliva and urine during treatment with intramuscular testosterone undecanoate in gender dysphoria and male hypogonadism. <i>Andrology.</i> 2018 Jan;6(1):86-93.</li> <li>18. Mepham N, Bouman WP, Arcelus J, Hayter M, Wylie KR. People with gender dysphoria who self-prescribe cross-sex hormones: prevalence, sources, and side effects knowledge. <i>J Sex Med.</i> 2014 Dec;11(12):2995-3001.</li> <li>19. Mészáros K1, Vitéz LC, Szabolcs I, Góth M, Kovács L, Görömbei Z, et al. Efficacy of conservative voice treatment in male-to-female transsexuals. <i>Folia Phoniatr Logop.</i> 2005 Mar-Apr;57(2):111-8.</li> <li>20. Moreno-Arrones OM, Becerra A, Vano-Galvan S. Therapeutic experience with oral finasteride for androgenetic alopecia in female-to-male transgender patients. <i>Clin Exp Dermatol.</i> 2017 Oct;42(7):743-748.</li> <li>21. Myers SC, Safer JD. Increased rates of smoking cessation observed among transgender women receiving hormone treatment. <i>Endocr Pract.</i> 2017 Jan;23(1):32-36.</li> <li>22. Nygren U, Nordenskjöld A, Arver S, Södersten M. Effects on voice fundamental frequency and satisfaction with voice in trans men during testosterone treatment-A longitudinal study. <i>J Voice.</i> 2016 Nov;30(6):766.e23-766.e34.</li> </ol> |

| Critérios de Exclusão                                  | Estudos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(5) Desfechos fora do escopo deste PCDT. (n=35)</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>23. Schwarz K, Fontanari AMV, Mueller A, Costa AB, Soll B, da Silva DC, et al. Transsexual voice questionnaire for male-to-female brazilian transsexual people. <i>J Voice</i>. 2017 Jan;31(1):120.e15-120.e20.</li> <li>24. Ten Kulve JS, de Jong FH, de Ronde W. The effect of circulating estradiol concentrations on gonadotropin secretion in young and old castrated male-to-female transsexuals. <i>Aging Male</i>. 2011 Sep;14(3):155-61.</li> <li>25. Traish AM, Gooren LJ. Safety of physiological testosterone therapy in women: lessons from female-to-male transsexuals (FMT) treated with pharmacological testosterone therapy. <i>J Sex Med</i>. 2010 Nov;7(11):3758-64.</li> <li>26. Wierckx K, Elaut E, Van Caenegem E, Van De Peer F, Dedekerckx D, Van Houdenhove E, et al. Sexual desire in female-to-male transsexual persons: exploration of the role of testosterone administration. <i>Eur J Endocrinol</i>. 2011 Aug;165(2):331-7.</li> <li>27. Marsh C, McCracken M, Gray M, Nangia A, Gay J, Roby KF. Low total motile sperm in transgender women seeking hormone therapy. <i>J Assist Reprod Genet</i>. 2019 Aug;36(8):1639-1648. doi: 10.1007/s10815-019-01504-y.</li> <li>28. Fuss J, Claro L, Ising M, Biedermann SV, Wiedemann K, Stalla GK, Briken P, Auer MK. Does sex hormone treatment reverse the sex-dependent stress regulation? A longitudinal study on hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in transgender individuals. <i>Psychoneuroendocrinology</i>. 2019 Jun;104:228-237. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.02.023.</li> <li>29. Kilpatrick LA, Holmberg M, Manzouri A, Savic I. Cross sex hormone treatment is linked with a reversal of cerebral patterns associated with gender dysphoria to the baseline of cisgender controls. <i>Eur J Neurosci</i>. 2019 Oct;50(8):3269-3281. doi: 10.1111/ejn.14420.</li> <li>30. Adeleye AJ, Cedars MI, Smith J, Mok-Lin E. Ovarian stimulation for fertility preservation or family building in a cohort of transgender men. <i>J Assist Reprod Genet</i>. 2019 Oct;36(10):2155-2161. doi: 10.1007/s10815-019-01558-y.</li> <li>31. Dobrolińska M, van der Tuuk K, Vink P, van den Berg M, Schuringa A, Monroy-Gonzalez AG, García DV, Schultz WCMW, Slart RHJA. Bone Mineral Density in Transgender Individuals After Gonadectomy and Long-Term Gender-Affirming Hormonal Treatment. <i>J Sex Med</i>. 2019 Sep;16(9):1469-1477. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.06.006.</li> <li>32. Winston McPherson G, Long T, Salipante SJ, Rongitsch JA, Hoffman NG, Stephens K, Penewit K, Greene DN. The Vaginal Microbiome of Transgender Men. <i>Clin Chem</i>. 2019 Jan;65(1):199-207. doi: 10.1373/clinchem.2018.293654.</li> <li>33. Beckwith N, McDowell MJ, Reisner SL, Zaslow S, Weiss RD, Mayer KH, Keuroghlian AS. Psychiatric Epidemiology of Transgender and Nonbinary Adult Patients at an Urban Health Center. <i>LGBT Health</i>. 2019 Feb/Mar;6(2):51-61. doi: 10.1089/lgbt.2018.0136.</li> <li>34. Kim GW, Kim YH, Park K, Jeong GW. A comparative study of white matter volume between postoperative female-to-male transsexuals and healthy female. <i>Int J Impot Res</i>. 2019 Nov;31(6):432-438. doi: 10.1038/s41443-019-0111-5.</li> <li>35. Turner L, Ly LP, Desai R, Singh GKS, Handelsman TD, Savkovic S, Fennell C, Jayadev V, Conway A, Handelsman DJ. Pharmacokinetics and Acceptability of Subcutaneous Injection of Testosterone Undecanoate. <i>J Endocr Soc</i>. 2019 Jun 28;3(8):1531-1540. doi: 10.1210/js.2019-00134.</li> </ol> |