



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

DANIELA FILIPA SANTOS DE PAIVA DIAS

TRANSEXUALISMO E ENDOCRINOLOGIA

ARTIGO REVISÃO

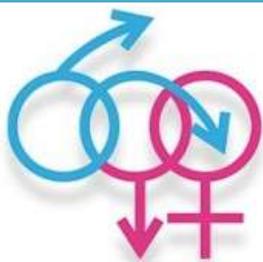
ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR.^a MARIA MARGARIDA SANTOS ANTUNES CATARINO BASTOS FERREIRA

PROF.^a DOUTORA MANUELA REBELO CARVALHEIRO

MARÇO 2012



Transexualismo e Endocrinologia

Daniela Filipa Santos de Paiva Dias

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Data de Nascimento

8 de Janeiro de 1987

Naturalidade

S. Pedro, Angra do Heroísmo

Endereço

Largo das Olarias, nº11, 3º D, 3000-301 Coimbra
danielaspdias@gmail.com

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dra. Maria Margarida Santos Antunes Catarino Bastos Ferreira

Assistente Graduada do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar e Universitário de
Coimbra e Assistente da Unidade Curricular de Endocrinologia da FMUC

Prof.^a Doutora Manuela Rebelo Carvalheiro

Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra e Regente da Unidade Curricular de Patologia Médica II da FMUC

Índice de Conteúdos

Resumo.....	5
Palavras-Chave.....	6
Abstract	7
Key words	8
1. Introdução.....	9
2. Breve resumo histórico.....	11
3. Epidemiologia	13
4. Etiologia	14
5. Diagnóstico.....	16
5.1 Consentimento informado	20
5.2 Psicoterapia.....	21
5.3 Experiência na vida real	22
6. Tratamento hormonal em adolescentes	23
6.1 Fase reversível.....	25
6.2 Fase parcialmente reversível	28
6.3 Fase irreversível	30
6.4 Controvérsias.....	31
7. Tratamento hormonal em adultos.....	32
7.1 Transexuais femininos-masculinos	33
7.2 Transexuais masculinos-femininos	36
8. Características físicas esperadas.....	39
8.1 Transexuais femininos-masculinos	39

8.2 Transexuais masculinos-femininos	40
9. Monitorização da terapêutica hormonal e prevenção de resultados adversos.....	42
10. Efeitos adversos.....	43
10.1 Risco cardiovascular	44
10.2 Densidade mineral óssea	48
10.3 Neoplasias/patologias hormono-dependentes	49
10.4 Mortalidade associada à terapêutica hormonal	54
11. Cirurgia de reatribuição sexual	55
12. Tratamento hormonal pós-operatório.....	58
13. Prognóstico.....	59
14. Enquadramento legal.....	61
15. Conclusão.....	62
16. Agradecimentos.....	63
17. Referências bibliográficas	64

Índice de Figuras

Figura 1. Período intraoperatório (vaginoplastia)	56
Figura 2. Um ano pós-vaginoplastia.....	56
Figura 3. Condroplastia da laringe.	56
Figura 4. Fotografias pré-operatórias e pós-operatórias (rinoplastia) de TMF.....	57
Figura 5. TFM antes da mastectomia	57
Figura 6. Um ano pós-mastectomia.....	57

Índice de Tabelas

Tabela I. Definição de termos.	11
Tabela II. DSM-IV-TR. Critérios de diagnóstico para a PIG	18
Tabela III. ICD-10. Critérios de diagnóstico para transexualismo e PIG na infância	19
Tabela IV. Estádios de Tanner e respectivos níveis hormonais plasmáticos	26
Tabela V. Vigilância durante a supressão da puberdade	27
Tabela VI. Vigilância durante a indução da puberdade	30
Tabela VII. Condições médicas que podem ser exacerbadas pela terapêutica hormonal	33
Tabela VIII. Regimes hormonais possíveis em transexuais femininos-masculinos	35
Tabela IX. Regimes hormonais possíveis em transexuais masculinos-femininos.	38
Tabela X. Efeitos virilizantes nos transexuais feminos-masculinos	40
Tabela XI. Efeitos feminizantes nos transexuais masculinos–femininos	41

Índice de Abreviaturas

AVC	Acidente vascular cerebral
BST	<i>Bed nucleus da stria terminalis</i>
DMO	Densidade mineral óssea
GnRH	Gonadotropins realising hormone
HBIGDA	Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association
HDL	High-density lipoprotein
IL-6	Interleucina-6
LDL	Low-density lipoprotein
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
PIG	Perturbação de Identidade de Género
PAI-1	Activador do Inibidor do Activador do Plasminogénio tipo 1
PCR	Proteína C Reactiva
WPATH	World Professional Association of Transgender Health
SOP	Síndrome dos Ovários Poliquísticos
TFM	Transexual Feminino-Masculino
TMF	Transexual Masculino-Feminino
t-PA	activador do plasminogénio tecidual

Resumo

Introdução: A Perturbação de Identidade de Género (PIG) corresponde a uma condição em que um indivíduo nascido com características sexuais normais, de acordo com o seu sexo genético, possui uma identidade de género diferente da designada ao nascimento. Apresenta desconforto com o seu próprio sexo anatómico, desejando fazer uma transição para o sexo oposto. A alteração do sexo biológico corresponde a um processo complexo e longo, que exige uma equipa multidisciplinar, sendo constituído por várias etapas, nomeadamente: diagnóstico, psicoterapia, experiência da vida real, terapêutica hormonal, e cirurgia de reatribuição sexual. O endocrinologista desempenha um papel fulcral durante este processo, intervindo nas várias fases do tratamento.

Objectivos: A presente revisão tem como objetivo, abordar o papel do endocrinologista no tratamento da PIG, procurando integrar a informação disponibilizada, nos últimos 11 anos.

Desenvolvimento: O endocrinologista apresenta um espectro amplo de ação. Primeiramente, deve confirmar a ausência de patologia endócrina, assim como de contraindicações à hormonoterapia. Numa fase pré-cirúrgica, durante a terapia hormonal, deve avaliar a ausência de efeitos adversos clínicos e biológicos dessa terapêutica. Numa fase pós-cirúrgica, e durante toda a vida, deve vigiar a possível existência de efeitos adversos, e controlar o equilíbrio “fisiológico” hormonal. Nos transexuais adolescentes o tratamento inicia-se nos estádios 2/3 de Tanner, consistindo na supressão da puberdade até que seja atingida a maioridade, e posteriormente é iniciada a terapêutica de substituição hormonal. A cirurgia de reatribuição sexual corresponde à fase final do tratamento, e para muitos transexuais é a única forma de viver em pleno como membros do sexo oposto.

Conclusões: O tratamento de reatribuição sexual parece estar associado à melhoria da qualidade de vida, a nível psicológico, social e sexual. Contudo são necessários mais estudos, com melhor qualidade de evidências, para que seja possível determinar com exatidão doses farmacológicas da terapêutica hormonal, efeitos a longo prazo deste tratamento, e eventuais efeitos adversos. São também desconhecidos os efeitos a longo prazo da supressão hormonal em adolescentes.

Palavras-chave:

Perturbação da Identidade de Género; Transexualismo; Reatribuição sexual; Transexual feminino-masculino; Transexual masculino-feminino; Disforia de género.

Abstract

Introduction: Gender Identity Disorder is a condition in which an individual borned with normal sexual features, according with his natal sex, has a different gender identity from that assigned at birth. The individual presents discomfort with his own anatomical sex and wants to make a transition to the opposite sex, which is a long and complex process, that requires a multidisciplinary team. There are many steps, namely: diagnosis, psychotherapy, real life experience, hormonal treatment, and sex reassignment surgery. The endocrinologist has a main role in this process, participating in the whole steps of treatment.

Objectives: This review article as a main objective that is to show the central lead of the endocrinologist in the Gender Identity Disorder treatment, resuming all available information in the past eleven years.

Results: The endocrinologist participate in the whole process. First, he should confirm the absense of endocrinal diseases and hormonal treatment contraindications. In a pre-surgical phase, during hormonal treatment, he should evaluate the adverse clinical and biological effects of that therapy. In a post-surgical phase, and all life long, he should watch over the possible existence of adverse effects, and control the physiological hormonal balance. Adolescent transsexuals begin treatment in the Tanner's 2/3 stages, supressing puberty until they reach adulthood, and start cross-sex hormonal treatment. Sex reassignment surgery is the treatment's final step, and for many transsexuals is the only way they can full live as members of the opposite sex.

Conclusions: Sex reassignment treatment seems to be associated with better psychological, social and sexual quality of life. However, it will be needed further studies, with more assertive evidences, to determinate better pharmacological doses of hormonal therapy, long

term effects of this treatment and eventual adverse effects. It's also unknown the long time effects of hormonal supression in adolescents.

Key words

Gender Identity Disorder; Transsexualism; Sex reassignment; Transsexual female-to-male; Transsexual male-to-female; Gender dysphoria.

1. Introdução

O desenvolvimento psicosexual é um processo moroso, e de grande complexidade. É influenciado por diversos fatores, designadamente: genéticos, hormonais, sociais, culturais e psicológicos. Engloba vertentes, tais como: identidade de género, papel social de género, e orientação sexual. (43,33)

O sexo de um indivíduo é definido ao nascimento através dos genitais externos, o que do ponto de vista jurídico torna possível a identificação de um indivíduo como sendo do sexo feminino ou masculino. Permite ao meio social envolvente criar um ambiente concordante com este sexo, e é expectável que o indivíduo desenvolva a sua identidade de género de acordo com o sexo biológico.

Contudo, em alguns indivíduos pode existir uma discordância entre o seu sexo biológico e a sua identidade de género, sendo categorizados como tendo uma Perturbação da Identidade de Género (PIG). (62) Esta condição não influencia a orientação sexual do indivíduo, podendo esta ser homossexualidade ou heterossexualidade. (43,55)

A avaliação e orientação da PIG é um processo complexo. Exige uma equipa multidisciplinar (psiquiatria, endocrinologia, cirurgia plástica/urologia/ginecologia), requerendo um longo período constituído por várias etapas, nomeadamente: avaliação diagnóstica; psicoterapia; experiência na vida real; terapêutica hormonal; cirurgia de reatribuição sexual. (27)

Contudo o tratamento é individual, variando de acordo com o paciente. Há pacientes em que a psicoterapia, ou apenas a mudança na expressão do papel social de género é suficiente para aliviar a disforia; outros optam por tratamento hormonal e cirúrgico, ou apenas por um dos tratamentos. (62)

O endocrinologista intervém nas várias etapas do tratamento. Primeiramente a sua ação consiste em confirmar a ausência de patologias endócrinas, a ausência de contraindicações à hormonoterapia; e posteriormente, no período pós cirúrgico, e ao longo de toda a vida deve monitorizar a possível existência de efeitos adversos indesejáveis, e controlar o equilíbrio “fisiológico” hormonal. (40) Serão também abordados, embora de forma menos exaustiva, os outros procedimentos envolvidos no tratamento da presente condição.

Este trabalho tem como objetivo a revisão sistemática da literatura científica disponível sobre o papel do endocrinologista ao longo de todo o processo de tratamento da PIG, em adultos e adolescentes.

Esta temática foi por mim escolhida uma vez que o transexualismo constitui um tema atual, em que a perceção do mesmo reflete a complexidade do desenvolvimento sexual do indivíduo. Neste momento o crescente desenvolvimento científico nesta área possibilitou fornecer a estes indivíduos uma resposta viável, a uma problemática secular, contribuindo para uma maior aceitabilidade social.

Na **tabela 1** definem-se algumas terminologias que serão abordadas no presente texto.

Tabela I. Definição de termos (adaptado de *Hembree WC et al, 2009*).

Sexo biológico	Definido pelo conjunto de características biológicas: cromossomas, hormonas sexuais, gónadas, genitália externa e interna, e características sexuais secundárias; os quais determinam a masculinidade/feminilidade de um indivíduo.
Identidade de género	Género com o qual o indivíduo se identifica, independentemente do sexo biológico.
Papel social de género	Conjunto de comportamentos, atitudes, e traços de personalidade, que determinada cultura, num determinado período histórico, considera típicos para indivíduos do sexo masculino ou feminino.
PIG (Perturbação de identidade de género)	Condição em que um indivíduo nascido com características sexuais de acordo com o sexo genético normais, possui uma identidade de género diferente da designada ao nascimento. Identifica-se de forma persistente com o sexo oposto, apresentando uma sensação de desconforto com o seu próprio sexo anatómico, desejando fazer uma transição para o sexo oposto.
Orientação sexual	Género pelo qual pelo qual um indivíduo se sente sexualmente atraído.
Disforia de Género	Desconforto experienciado pelo indivíduo, devido à discordância entre o sexo biológico e identidade de género.
Transexual	Indivíduo que possui uma identidade de género diferente da designada ao nascimento, tendo o desejo de viver e ser aceite como membro do sexo oposto.
TMF (Transexual masculino-feminino)	Indivíduo cujo sexo biológico é masculino, e que deseja ser membro do género feminino.
TFM (Transexual feminino-masculino)	Indivíduo cujo sexo biológico é masculino, e que deseja ser membro do género feminino.
Reatribuição sexual	Tratamento que engloba todos os procedimentos que visam a alteração das características sexuais, com o fim de obter características sexuais do sexo oposto.

2. Breve resumo histórico

Harry Benjamin e Magnus Hirschfeld foram pioneiros no tratamento de indivíduos que apresentavam esta condição. O termo “transexual” foi usado pela primeira vez por Hirschfeld em 1923. (27)

Harry Benjamin foi o autor do livro revolucionário: “O fenómeno do transexualismo”, em 1966. Em 1979, fundou a associação Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association (HBIGDA), atualmente conhecida como World Professional Association of Transgender Health (WPATH), cujo objetivo é apoiar a comunidade científica e transexual. (27,38)

O conceito “disforia de género” foi introduzido por Stoller. (15)

Em 1952, George Jorgensen foi submetido à primeira cirurgia de reatribuição sexual, adotando o nome de Christine Jorgensen. Em 1966, foi fundada a primeira clínica que efetuava cirurgias de reatribuição sexual, no Hospital Johns Hopkins. (38)

Em Portugal, a cirurgia de reatribuição sexual apenas foi autorizada em 1995, até então este procedimento era proibido pelo Código Deontológico da Ordem dos Médicos. (15)

Em 1980 a PIG foi introduzida no DSM-III, como entidade psiquiátrica específica, sendo colocada no grupo dos transtornos psicosexuais. No DSM-III-R a PIG deixou de pertencer a este grupo, e foi colocada no grupo de transtornos primeiramente evidenciados na infância ou adolescência. No DSM-IV (1994) e DSM-IV-R (2000) foi criado um novo grupo: perturbações da identidade de género. O qual constitui um grupo heterogéneo de transtornos, com critérios de diagnóstico específicos para crianças, adolescentes e adultos. (38)

Existe alguma controvérsia em manter a PIG no DSM-5 (que estará disponível em 2013). Por um lado há quem defenda que esta não deve ser incluída, uma vez que se promove de forma análoga à homossexualidade, a estigmatização social e o stresse dos indivíduos transexuais. Contudo, há quem defenda que a sua manutenção permite que sejam definidos critérios de diagnóstico que permitem uma maior especificidade de diagnóstico, sem os quais não será possível o tratamento mental e físico necessários. (49)

3. Epidemiologia

A prevalência e incidência da PIG em adolescentes e adultos são de difícil determinação, variando consoante o país, período histórico e metodologia usada. Os estudos efetuados até ao momento baseiam-se apenas em indivíduos que optaram por fazer o tratamento de reatribuição sexual em clínicas especializadas, nas quais são submetidos a critérios de diagnóstico rigorosos. (40)

O DSM-IV-TR tendo por base dados de estudos em países europeus, refere uma prevalência da PIG de aproximadamente 1:30 000 homens biológicos adultos, e de 1: 100 000 mulheres biológicas adultas. (1) Relativamente à incidência, esta parece variar entre 0,13 e 0,58 por 100.000 pessoas, em países anglo-saxónico. (15) Parecendo haver uma prevalência ligeiramente maior de TMF, em relação aos TFM. (40,49,58)

Apesar de ser um fenómeno incomum, a determinação da sua prevalência apresenta limitações. As diferenças culturais próprias de cada país influenciam a expressão comportamental da PIG, existem países em que esses comportamentos são melhor tolerados, influenciando desta forma a afirmação da PIG por parte destes indivíduos. (43,62) Há profissionais de saúde que estigmatizam esta condição, o que pode levar a que determinados indivíduos recorram a tratamentos de forma ilegal, fora do Sistema de Saúde. O acesso limitado face à obtenção de apoio financeiro para o tratamento, e o problema em diagnosticar com precisão a PIG, são também fatores que contribuem para limitação dos dados epidemiológicos. (49) Os estudos efetuados até ao momento baseiam-se em estudos efetuados em clínicas especializadas no tratamento destes indivíduos, com critérios rigorosos de diagnóstico, não tendo em conta indivíduos que recorrem a instituições de saúde alternativas. Possivelmente existirá uma prevalência superior à descrita na literatura. (62)

Contudo, tem-se verificado um aumento dos casos ao longo do tempo. Provavelmente, devido aos avanços científicos referentes a esta condição, a uma maior acessibilidade aos cuidados de saúde, a um maior enfoque dos *media* (49), bem como a existência de enquadramento legal em diferentes países.

4. Etiologia

A PIG não pode ser explicada por alterações cromossómicas ou hormonais clássicas. Acredita-se que resulta de uma combinação de factores biológicos, genéticos, sociais e culturais (40). Diferentes teorias foram desenvolvidas nos últimos anos acerca da etiologia da PIG.

O desenvolvimento do dimorfismo sexual cerebral ocorre em estruturas cerebrais específicas (e.g. *bed nucleus* da *stria terminali* (BST), núcleos intersticiais do hipotálamo anterior) durante o período pré-natal, resultando da interação de genes, hormonas sexuais e células cerebrais. (36,4) Contudo, esta diferenciação ocorre num período distinto do desenvolvimento da genitália externa. É durante a segunda metade da gravidez e na presença da testosterona que ocorre a “masculinização” cerebral, ou na ausência desta hormona, a “feminização” do cérebro. A transexualidade poderia então ser explicada como um distúrbio da diferenciação sexual a nível cerebral, existindo desta forma diferenças na estrutura e ativação cerebral destes indivíduos. (4)

Há evidências de que uma exposição intrauterina do cérebro aos androgénios (e.g. hiperplasia congénita adrenal, síndrome da insensibilidade completa aos androgénios), durante o desenvolvimento fetal possa influenciar o desenvolvimento das estruturas cerebrais específicas, responsáveis pelo dimorfismo sexual cerebral, influenciando deste modo o desenvolvimento psicosssexual. (40,49,28,60,33,29). A corroborar esta teoria, advêm o facto

de se ter verificado existir uma elevada prevalência de síndrome dos ovários poliquísticos (SOP) em indivíduos TFM, previamente ao início do tratamento, o que sugere que o hiperandrogenismo possa estar relacionado com o desenvolvimento do transexualismo. (3,44,58)

O BST em indivíduos do sexo masculino apresenta maior quantidade de neurónios que expressam recetores de somatostatina, relativamente a indivíduo do sexo feminino, em que esse número de neurónios é inferior. Estudos revelam que tal padrão de apresentação ocorre de forma contrária em transexuais. TFM apresentam um padrão semelhante ao do sexo masculino, e o inverso ocorre para os TMF. (36)

A teoria de que os transexuais sofrem um dimorfismo sexual cerebral reverso durante o período embrionário, como explicativa para esta condição é controversa. Parece haver evidências de que as hormonas sexuais são essenciais durante toda a vida para manter este dimorfismo. Estudos indicam que uma exposição prolongada a hormonas sexuais em transexuais, altera o número de neurónios nas regiões sexualmente dismórficas, levando a que estas estruturas adquiram alterações, que previamente ao tratamento, não estavam presentes. Tal facto revela que as alterações cerebrais verificadas nos transexuais estão relacionadas com o tratamento hormonal, e não com o desenvolvimento cerebral ocorrido no período perinatal. (30)

A provável existência de uma componente genética relacionada com o transexualismo é evidenciada pela existência de polimorfismos genéticos relacionados com as hormonas sexuais. Foi encontrado um aumento das repetições das sequências de trinucleotídeos (CAG) a nível do recetor androgénico, em TMF, e consequente défice da utilização de androgénios. (38) Além disso, verificou-se existir alguma concordância entre gémeos monozigóticos relativamente à PIG, a qual não se verificou entre gémeos dizigóticos. (26)

Há evidências de que o ambiente psicossocial durante a infância influencia a identidade de gênero. A relação parental, dinâmica familiar, expectativas sociais e comportamentos aprendidos têm impacto na criança, sobretudo nos primeiros 3 anos de vida. Um exemplo é a existência de uma proximidade emocional e física entre mãe e filho que poderá levar, a que o filho se identifique com o gênero da mãe. Uma mãe depressiva, ansiosa ou com algum tipo de psicopatologia, separa-se emocionalmente do filho, o que leva a que a criança adquira um comportamento maternal para compensar esta falta. (43) Contudo, uma vez que a PIG que surge durante a infância poderá não permanecer durante a vida adulta, estas conclusões deverão ser extrapoladas para adultos, com alguma precaução.

5. Diagnóstico

O diagnóstico da PIG é essencialmente clínico, sendo mínimas as contribuições de exames laboratoriais. Deve ser feito inicialmente, por um profissional em saúde mental e posteriormente por um endocrinologista. Corresponde a um processo longo, cujos objectivos consistem na avaliação da identidade de gênero do indivíduo; e intensidade e grau de convicção da disforia de gênero. Inicia-se através da obtenção de informação por parte do candidato, relativamente ao seu desenvolvimento geral, com ênfase a nível do desenvolvimento psicosexual, e seu actual funcionamento. No caso de adolescentes e crianças pais/tutores podem contribuir com essa informação. (27,62)

Além disso, são efetuados testes de personalidade – testes psicométricos MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory).

Devem ser também avaliadas condições que possam dificultar este processo, nomeadamente: ansiedade, depressão, automutilação, isolamento, ostracismo, abuso de substâncias, distúrbios da personalidade, psicose, e distúrbios alimentares. A coexistência de co-morbilidades

psiquiátricas não constitui necessariamente uma contraindicação ao tratamento. Contudo, caso estas interfiram seriamente com o diagnóstico ou tratamento, deve-se proceder primeiramente à sua resolução. (21,62,15)

A PIG faz diagnóstico diferencial com outras condições: não conformidade com o típico papel de sexo, fetichismo travestido e esquizofrenia. A não conformidade com o típico papel de sexo corresponde a um profundo inconformismo de um indivíduo em relação à sua masculinidade ou feminilidade; apresentando um comportamento que não se adequa ao estereótipo cultural de masculinidade de feminilidade. Em relação ao fetichismo travestido, corresponde a uma condição em que o indivíduo transveste-se com o fim de obter excitação sexual, não apresentando desconforto com os órgãos genitais, ou com a identidade de género. Em relação à esquizofrenia, embora seja raro, podem ocorrer ideias delirantes, em que um indivíduo acredita verdadeiramente que é do sexo oposto. (1,15)

Com base na informação obtida, o especialista decide se o paciente preenche os critérios definidos para a PIG, tendo por base dois sistemas de classificação, com *guidelines* de diagnóstico: o DSM-IV-TR (**tabela II**) ou ICD-10 (**tabela III**). (27,21)

Relativamente ao endocrinologista compete-lhe assegurar de que o candidato não é portador de anomalias da diferenciação sexual. Deverá fazer uma avaliação através da anamnese, exame clínico, avaliação laboratorial dos níveis hormonais basais e cariótipo. (40)

O processo diagnóstico está presente não só previamente ao tratamento, mas também durante todas as fases do tratamento, pois a avaliação da adaptação às alterações físicas decorrentes do tratamento hormonal, constitui também uma forma de diagnóstico. (58) Na PIG à medida que o candidato vai adquirindo as características do sexo oposto, vai ocorrendo diminuição da intensidade da disforia de género. (22)

Tabela II. DSM-IV-TR - Critérios de diagnóstico para a PIG (retirado de *American Psychiatric Association*)

A.	Uma persistente e forte identificação de gênero cruzado (não um mero desejo de pertencer ao outro sexo por qualquer vantagem cultural).
	Nas crianças a perturbação manifesta-se por quatro (ou mais) dos seguintes:
	1. Desejo expresso repetidamente de ser ou insistência que ele ou ela é do outro sexo.
	2. Nos rapazes preferência por transvestir-se ou por simular o vestuário feminino; nas meninas insistência em vestir apenas roupa tipicamente masculina.
	3. Preferência forte e persistente pelos papéis do outro gênero em jogos de fingir ou fantasia persistente de ser do outro sexo.
	4. Intenso desejo de participar em jogos e passatempos tipicamente de outro sexo.
	5. Forte preferência por companheiros do outro sexo.
	Nos adolescentes e adultos a perturbação manifesta-se por sintomas tais como um desejo expresso de ser de outro sexo, fazer-se passar frequentemente pelo outro sexo, desejo de viver ou ser tratado como se fosse de outro sexo ou a convicção de que ele ou ela têm as sensações e reações típicas de outro sexo.
B.	Desconforto persistente com o seu sexo ou sensação de ser inapropriado no papel de gênero desse sexo.
	Nas crianças , a perturbação manifesta-se por qualquer dos seguintes:
	Nos rapazes, afirmação de que o seu pênis ou testículos são repugnantes ou desaparecerão, ou a afirmação de que seria melhor não ter pênis, ou aversão aos jogos turbulentos e rejeição dos brinquedos, jogos e atividades tipicamente masculinas.
	Nas meninas, rejeição em urinar na posição sentada, afirmação de que tem ou terá pênis, ou afirmação de que não querem que lhe cresçam os seios ou serem menstruadas, ou aversão marcada aos padrões de vestuário feminino.
	Nos adolescentes e adultos, a perturbação manifesta-se por sintomas como preocupação em libertar-se das características sexuais primárias ou secundárias (por exemplo, pedir terapia hormonal, cirurgia ou outro procedimento para alterar fisicamente as características sexuais de modo a simular o outro sexo) ou acredita que ele ou ela nasceu com o sexo errado.
C.	A perturbação não coexiste com um estado físico geral intersexual.
D.	A perturbação causa mal-estar ou défice clinicamente significativos no funcionamento funcional social, ocupacional ou noutras áreas importantes.
	Codificar com base na idade atual: 302.6 Perturbação de Identidade de Gênero em Crianças [F64.2] 302.85 Perturbação de Identidade de Gênero em Adolescentes ou Adultos [F64.0]
	Especificar se (para sujeitos sexualmente maduros):
	<ul style="list-style-type: none">• Sexualmente Atraído por Homens• Sexualmente Atraído por Mulheres• Sexualmente Atraído por Ambos• Sexualmente Atraído por Nenhum

Tabela III. ICD-10 Critérios de diagnóstico para transexualismo e PIG na infância (adaptado de Hembree WC et al, 2009)

Transexualismo (F64.0) critérios:

1. Desejo de viver e ser aceite como membro do sexo oposto, usualmente acompanhado pelo desejo de fazer com que o seu corpo se pareça tão congruente quanto possível, com o do sexo pretendido através de tratamento cirúrgico ou hormonal.
 2. A identidade transexual está presente, de forma persistente por um período mínimo de 2 anos.
 3. A perturbação não constitui um sintoma de uma perturbação mental, ou anomalia genética, cromossômica ou intersexual.
-

A PIG na infância (F64.2) tem diferentes critérios para rapazes e raparigas.

Raparigas:

1. O indivíduo mostra um desconforto persistente e intenso em ser rapariga, e desejo persistente de ser um rapaz, ou insiste que é um rapaz.
 2. Cada um dos seguintes tem de estar presentes:
 - a. Marcada e persistente aversão ao vestuário feminino, e insistência em usar vestuário masculino.
 - b. Aversão persistente às estruturas anatómicas femininas, evidenciado por pelo menos, um dos seguintes itens:
 - i. Crença de que ela tem, ou de que irá desenvolver um pénis.
 - ii. Rejeição em urinar na posição sentada.
 - iii. Afirmação de que não quer que lhe cresçam os seios ou menstruação.
 3. A rapariga ainda não atingiu a puberdade.
 4. O distúrbio tem de estar presente há pelo menos 6 meses.
-

Rapazes:

1. O indivíduo mostra um desconforto persistente e intenso em ser rapaz, e tem o desejo persistente em ser uma rapariga, ou de forma mais rara, insiste que é uma rapariga.
 2. Cada um dos seguintes critérios tem de estar presentes:
 - a. Preocupação com as atividades femininas estereotipadas, demonstrando uma preferência por vestuário feminino, ou por um desejo intenso de participar em jogos e passatempos de raparigas, e rejeição de brinquedos, jogos e atividades estereotipados do sexo masculino.
 - b. Aversão persistente às estruturas anatómicas masculinas, evidenciada por um dos seguintes itens:
 - i. Crença de que ele irá crescer para se tornar uma mulher (não apenas no papel).
 - ii. De que o seu pénis e testículos são repugnantes e irão desaparecer.
 - iii. De que seria melhor não ter testículos ou pénis.
 3. O rapaz ainda não atingiu a puberdade.
 4. O distúrbio tem de estar presente há pelo menos 6 meses.
-

5.1 Consentimento informado

O paciente deve ser informado de todo o processo de tratamento, previamente ao início do tratamento. O seu objetivo é assegurar que o candidato compreende os riscos e benefícios da terapêutica hormonal; das mudanças que irão ocorrer, e a sua evolução temporal; bem como as suas limitações e implicações a nível psicossocial; prevenir expectativas irrealistas por parte do candidato. (27) Além disso, o paciente deverá ser informado acerca das variadas opções para aliviar a disforia de género.

Em relação aos adolescentes transexuais, o consentimento e educação do paciente deve incluir os pais, profissionais de saúde mental e outros membros do seu grupo de apoio, dado que, o adolescente pode não compreender completamente os potenciais efeitos da terapêutica hormonal.

O tratamento hormonal deve ser proporcionado apenas aos indivíduos com capacidade legal para fornecer consentimento informado. Isto inclui: indivíduos menores de idade, mas que foram declarados emancipados por um tribunal; pessoas que são consideradas competentes para participar nas suas decisões médicas; no caso de adolescentes o consentimento informado deve incluir o paciente menor de idade e o consentimento informado escrito de um pai ou tutor legal. (62)

É importante informar o candidato acerca dos efeitos do tratamento de reatribuição sexual a nível da fertilidade. O médico deve assegurar que o paciente compreende que o tratamento hormonal limita a fertilidade, e a que a cirurgia de reatribuição sexual (gonadectomia) leva a uma perda irreversível do seu potencial reprodutivo. Opções reprodutivas devem ser discutidas com o paciente antes de este iniciar o tratamento. Estão disponíveis várias técnicas reprodutivas, que tornam possível a preservação das células germinativas, e a sua utilização

futura. Relativamente aos TMF, a criopreservação seminal constitui uma possibilidade, devendo ser efetuada, preferencialmente antes do início do tratamento hormonal. (8)

Relativamente aos TFM estão disponíveis três opções: criopreservação de oócitos, criopreservação de embriões e criopreservação de tecido ovárico. As taxas de sucesso da gravidez após fertilização com oócitos criopreservados são muito baixas, e inferiores comparativamente às fertilizações efetuadas com embriões criopreservados. (37) A criopreservação com tecido ovárico é efetuada através da colheita do tecido por laparoscopia, ou no momento da ooforectomia (uma vez que alguns folículos permanecem viáveis mesmo após a hormonoterapia). Esta técnica constitui uma boa opção, contudo o seu uso em TFM, carece de mais investigação. (8)

Relativamente aos adolescentes TMF, a espermatogénese pode ser iniciada, após supressão prolongada com gonadotropinas, e antes do início do tratamento com estrogénios, sendo imprevisível o tempo necessário para que tal ocorra. De igual modo, o tempo necessário para que ocorra ovulação espontânea após supressão com análogos da GnRH (gonadotropins releasing hormone) é desconhecido. (27,39)

5.2 Psicoterapia

Outra acção do psiquiatra é a psicoterapia. Embora não seja uma exigência, é altamente recomendada. Tem como objetivo alongar o período de diagnóstico (quando o clínico não têm certezas de que o paciente preenche os critérios de diagnóstico), confere apoio emocional à medida que o candidato avança através do período de transição social e modificações físicas, ajuda na clarificação/exploração da identidade/papel do género e contribui para aliviar a disforia de género. Os familiares do candidato podem beneficiar com o aconselhamento psicológico, uma vez que eles também enfrentam alterações difíceis. (37,62,27)

5.3 Experiência na vida real

As pessoas com PIG podem ter expectativas irrealistas acerca das implicações de pertencer ao sexo oposto. (22) Assim, a experiência da vida real consiste em vivenciar em pleno o papel social e profissional do sexo desejado, durante o período mínimo de um mês (podendo mesmo chegar a 12-18 meses), previamente ao início do tratamento hormonal. Durante este período o paciente deverá adotar vestuário característico do sexo desejado, e um nome que esteja em concordância com o novo gênero. (40)

Esta etapa é essencial tanto para o candidato, como para o clínico de saúde mental. Relativamente ao candidato, permite-lhe avaliar a sua capacidade de agir de acordo com o gênero desejado, e avaliar os seus sentimentos em relação à transformação do seu papel social. (27) A confrontação diária com as reações do meio social, representa uma das maiores dificuldades da conversão sexual, uma vez que os candidatos estão particularmente expostos à discriminação e marginalização da sociedade, antes de o tratamento produzir alterações notáveis. (40)

Esta fase inicial do tratamento permite nestes pacientes, uma diminuição da disforia de gênero e melhoria do funcionamento social (22). Em relação ao profissional de saúde, esta fase do tratamento contribui para o diagnóstico e permite-lhe definir os procedimentos seguintes. (27)

6. Tratamento hormonal em adolescentes

A PIG pode surgir durante a infância. Nas crianças caracteriza-se por um desejo de pertencer ao sexo oposto, ou insatisfação relativamente às suas características sexuais primárias. Há uma heterogeneidade da manifestação destas características, podendo estar apenas parcialmente presentes, havendo variação da sua intensidade. Têm preferência por roupas, brinquedos e brincadeiras, que estão normalmente associadas ao sexo oposto. (1,27)

Contudo, a PIG tem tendência a desaparecer com o início da puberdade. (49,9) Apenas 20-25% das crianças diagnosticadas com PIG durante a infância manterão esta condição na adolescência e vida adulta. (59,35) A maioria das crianças com disforia de género, de baixa intensidade e menor persistência, desenvolve uma orientação homossexual ou bissexual, em adolescentes ou adultos. (43,49,59)

Parece haver persistência de PIG na vida adulta, em crianças com comportamentos atípicos extremos para o género, e identificação com o sexo oposto muito evidente, comparativamente a crianças em que esses comportamentos são menos evidentes. (22) Contudo, não é possível prever quais as crianças com PIG que serão adolescentes/adultos transexuais. (43,59). Assim sendo, um diagnóstico confiável de PIG apenas pode ser efetuado, após surgirem os primeiros sinais de puberdade. (22)

Contrariamente ao anteriormente descrito, quando a PIG surge na adolescência (9), ou numa fase precoce e posterior à puberdade, é geralmente uma condição inalterável (22,62). Muitos adolescentes e adultos com disforia de género não têm antecedentes de PIG na infância.

Caso a PIG persista após a infância, ou tenha início na adolescência, constitui uma situação complexa, diferente da ocorrida nos adultos, pois está associada a um processo dramático e complexo, que constitui para estas crianças o desenvolvimento pubertário (62).

Um adolescente com PIG depara-se com inúmeras preocupações psicossociais nomeadamente: rejeição familiar e dos pares, problemas educacionais, falta de suporte financeiro, problemas legais, violência física e verbal. (49) Tais situações interferem no seu desenvolvimento psicológico, emocional, intelectual e social, podendo coexistir condições como ansiedade, suicídio, depressão, preocupações com a imagem, abuso de substâncias. Uma intervenção médica precoce pode prevenir ou atenuar estes problemas. (16) Assim sendo, a família destes indivíduos tem um papel chave na promoção do bem-estar e saúde mental destes indivíduos, funcionando como suporte emocional. Contudo, muitas famílias têm dificuldade em adaptar-se, sendo aconselhável que estas famílias recorram a grupos de suporte. (39,43,49)

O início do tratamento numa fase precoce do desenvolvimento pubertário, parece estar associado a melhores resultados psicopatológicos e físicos, do que quando o tratamento é iniciado apenas na vida adulta. (7, 54)

As alterações físicas resultantes do desenvolvimento pubertário são resultado da maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e conseqüente desenvolvimento de características sexuais secundárias. Nas raparigas, o primeiro sinal de puberdade corresponde ao início do crescimento dos seios, associado a um aumento significativo da estatura, com o surgimento da menarca 2 anos depois. No sexo masculino corresponde ao crescimento testicular. (27)

Há características físicas próprias de cada sexo, que são irreversíveis, quando a terapêutica hormonal é iniciada numa fase mais tardia, quando já se completou o desenvolvimento pubertário, tais como: a proeminência laríngea, o timbre vocal, a altura, a pilosidade facial. (22,49) Como tal, o tratamento de reatribuição sexual numa fase mais tardia, dificulta o êxito dos resultados físicos. (43)

O surgimento das características sexuais secundárias que caracterizam o início da puberdade, geralmente intensifica a disforia de gênero. (22,49,62) A vivência do início do desenvolvimento pubertário, em conjunto com a supressão pubertária auxilia no diagnóstico e terapêutica da FIG. (27,9)

Assim o tratamento de reatribuição sexual nos adolescentes inclui três fases distintas: reversível, parcialmente reversível e irreversível. (30)

6.1 Fase reversível

Esta fase inicial corresponde à adoção por parte do adolescente de alterações do vestuário, da aparência física, adoção de um novo nome, e características do sexo oposto. Inclui ainda a supressão do desenvolvimento das características sexuais secundárias, em adolescentes com idades compreendidas entre os 12-16 anos, com critérios de FIG, tendo como principal objetivo atingir níveis plasmáticos hormonais pré-púberes. (49)

Esta fase do tratamento permite que o adolescente tenha um maior período de tempo para explorar a sua identidade de gênero e o desejo de reatribuição sexual, sem a angústia resultante do desenvolvimento das características físicas sexuais secundárias. (43,62,9)

Os adolescentes devem experienciar o início da puberdade biológica espontânea, pois as reações emocionais a esta têm valor diagnóstico. (22,9) O tratamento hormonal, com medicação supressora da puberdade apenas deve ser iniciado quando o adolescente atinge os estádios 2/3 de Tanner. (27) Há crianças que atingem estes estádios em idades precoces (e.g. 9 anos). Os estudos que indicam a supressão neste estágio, apenas incluem crianças com idade mínima de 12 anos. (62)

Transexualismo e Endocrinologia

O estágio de Tanner deve ser confirmado pelos níveis hormonais plasmáticos. Desta forma, é possível determinar o momento exato para que se inicie a supressão pubertária (**Tabela IV**).

Tabela IV. Estádios de Tanner e respectivos níveis hormonais plasmáticos. (adaptado de DGS, 2005; Hembree WC et al, 2009)

Níveis de testosterona nmol/l		Níveis de estradiol pmol/l		Estádios	P (pilosidade púbica)	M (desenvolvimento mamário)	G (órgãos genitais)
Noturnos	Diurnos	Noturnos	Diurnos				
<0.25	<0.25	<37	<37	1	Pré-púbere: ausente	Pré-púbere	Pré-púbere Testículos= 2.5 ml
1.16	0.54	38.5	56.3	2	Alguns pêlos longos; pigmentados.	Botão mamário	Aumento dos testículos Pigmentação do escroto
3.76	0.62	81.7	107.3	3	Pelos escuros, encaracolados, >quantidade	Mama e aréola maiores	Alongamento do pênis; testículos >>
9.83	1.99	162.9	132.3	4	Pelos tipo adulto, não atingem a face interna das coxas.	Aréola e mamilo destacam-se do contorno da mama	Alargamento do pênis Pregueamento do escroto
13.2	7.80	201.6	196.7	5	Distribuição tipo adulto	Morfologia adulta; mama e aréola no mesmo plano.	Tipo adulto Volume testicular=15- 25 ml

É de salientar que durante a puberdade ocorre variação circadiana dos níveis de gonadotropinas, ocorrendo um aumento da secreção durante a noite. Nos adolescentes do sexo masculino, este aumento está associado a um aumento noturno da testosterona. Nas adolescentes do sexo feminino os níveis de estradiol são mais elevados durante o período da manhã, devido a uma resposta tardia dos ovários. (27) Nesta fase, o tratamento assemelha-se ao tratamento efetuado em crianças com puberdade precoce, através do uso de fármacos como: análogos da GnRH, progestagénios, anti-estrogénios e anti-androgénicos. (22)

Os análogos da GnRH fazem uma estimulação prolongada dos recetores hipofisários da GnRH, do que resulta uma depressão do eixo hipófise-gónadas. São os fármacos mais

eficazes e de maior segurança, na supressão do desenvolvimento pubertário, contudo os seus custos são elevados. (27,22,49)

Relativamente aos progestagénios (e.g. medroxiprogesterona), constituem uma alternativa aos análogos das gonadotropinas, tendo igual mecanismo de ação (supressão da secreção de gonadotropinas), além de exercerem um ligeiro efeito anti-androgénico. (27,22) Em altas doses, são relativamente eficazes na supressão do ciclo menstrual em raparigas, e dos níveis de androgénios em rapazes. (27)

Durante o período de supressão hormonal, o desenvolvimento do adolescente deve ser cuidadosamente monitorizado (**Tabela V**). (62) As medições de gonadotropinas e dos níveis de esteróides sexuais dão informações precisas acerca da supressão do eixo gonadal (27) Deve ter-se em atenção eventuais efeitos adversos como a supressão da função adrenal, bem como a interrupção do crescimento e comprometimento da densidade mineral óssea. (27,49,29)

Tabela V. Vigilância durante a supressão da puberdade (adaptado de *Hembree WC et al, 2009*)

Trimestralmente
Antropometria: altura, peso, altura posição sentado, estádios de Tanner
Laboratório: LH, FSH, estradiol/testosterona
Anualmente
Laboratório: função renal e hepática, lípidos, glicose, insulina, Hb glicada
Densidade mineral óssea
Idade óssea (Rx da mão esquerda)

A supressão da puberdade é completamente reversível, pode ser descontinuada caso o adolescente opte por não prosseguir com o tratamento. É importante salientar que esta fase do tratamento não resolve a disforia de gênero, contudo permite uma melhoria do funcionamento psicológico. (9)

6.2 Fase parcialmente reversível

Dever-se-á prosseguir para esta fase do tratamento, caso ocorra atenuação da disforia de gênero, após a supressão da puberdade. (22)

Esta fase envolve o uso de terapêutica hormonal com esteroides sexuais do sexo desejado, para que o indivíduo adquira características físicas do sexo oposto. (49) São usadas doses de indução da puberdade, semelhantes às usadas em indivíduos com hipogonadismo, devendo o aumento das doses ser efetuado de forma progressiva. (22)

O tratamento com análogos da GnRH deve ser continuado, uma vez que os níveis iniciais de esteroides sexuais usados, não são suficientemente altos para suprimir a secreção de esteroides sexuais endógenos. O seu uso é recomendado até gonadectomia. (27)

O objetivo da terapêutica hormonal com testosterona ou estrogénios é a virilização ou feminização dos pacientes, para que estes adquiram um fenótipo semelhante ao do gênero desejado. A indução da puberdade nos TMF é geralmente feita com 17- β estradiol, iniciando com uma dose de 5 μ g/kg/dia, aumentando 5 μ g/kg/dia a cada 6 meses, até uma dose final de 2 mg/dia (quando o paciente atinge os 18 anos) (35). São esperadas as seguintes alterações: aumento do crescimento mamário (irreversível), alterações da distribuição da gordura

corporal (reversíveis), e diminuição da pilosidade facial e corporal (reversível), e a diminuição do volume testicular e do pênis e da fertilidade (irreversível). (49)

Nos TFM a indução da puberdade inicia-se com 25 mg/m²/2 semanas i.m. de ésteres de testosterona, aumentando 25 mg/m² a cada 6 meses, até uma dose final de 250 mg. (35) São esperadas as seguintes alterações: cessação das menstruações, aumento da pilosidade facial e corporal, redistribuição da gordura corporal, aumento da massa muscular (todas reversíveis), timbre de voz mais grave e hipertrofia do clítoris (irreversíveis). (49)

Nos TMF é possível prevenir o atingimento de uma estatura elevada, própria do sexo masculino através de aumento mais rápido das doses de estrogénios. No caso dos TFM, uma vez que os análogos de GnRH param o crescimento, caso não se atinja a estatura máxima com a testosterona, pode-se recorrer à oxandrolona (27,39).

A terapêutica de substituição hormonal apenas deve ser iniciada entre os 16-18 anos de idade, pois é necessária maturidade cognitiva e emocional, para iniciar as alterações físicas parcialmente irreversíveis. (9)

Devem ser avaliadas as condições médicas que possam ser exacerbadas pela depleção hormonal e pelo tratamento hormonal de substituição. (39).

A monitorização desta terapêutica é essencial não só para se averiguar se a aquisição das características sexuais pretendidas está a ocorrer, mas também para diagnosticar precocemente eventuais efeitos secundários da terapêutica, e proceder desta forma a eventuais ajustes da terapêutica (**Tabela VI**). (49,22)

Tabela VI. Vigilância durante a indução da puberdade (adaptado de *Hembree WC et al, 2009*)

Trimestralmente
Antropometria: altura, peso, altura posição sentado, estádios de Tanner
Laboratório: LH, FSH, estradiol/testosterona
Anualmente
Laboratório: função renal e hepática, lípidos, glicose, insulina, Hb glicada
Densidade óssea *
Idade óssea (Rx punho e mão não dominantes)
*A avaliação da densidade óssea deve ser efetuada até aos 25-30 anos de idade, quando é atingido o pico de massa óssea.

6.3 Fase irreversível

Tal como nos adultos transexuais esta fase constitui a fase final do tratamento, correspondendo aos procedimentos cirúrgicos efetuados de forma a obter um aperfeiçoamento das características físicas. (49)

Os adolescentes apenas devem ser referenciados para cirurgia quando estão satisfeitos com as alterações físicas decorrentes do tratamento hormonal, tiveram uma adaptação satisfatória face à alteração do papel social de género, e desejam proceder à cirurgia de reatribuição sexual. Caso se apresentem ambivalentes face à cirurgia, esta não deverá ser efetuada (27)

Apenas deverá ser efetuada quando o paciente atinge a maioridade legal, variando consoante o país (18 anos em Portugal); e quando o paciente viveu durante um período contínuo de pelo menos 12 meses, de acordo com a identidade de género com a qual se identifica. (62)

6.4 Controvérsias

A terapêutica hormonal antes da idade adulta é controversa, sendo variados os argumentos. Há autores que referem que a supressão hormonal na adolescência leva a uma inibição dos impulsos sexuais, ocorrendo uma inibição da clarificação do objeto libidinal. Previne experiências sexuais e a reflexão sobre as mesmas. Desta forma, o indivíduo fica impossibilitado de reconhecer a sua orientação sexual e identidade de género (a qual poderá ainda não estar consistente na adolescência), os quais têm grande influência hormonal. Há clínicos que afirmam que a supressão hormonal não deve ser iniciada antes do desenvolvimento psicosssexual estar completo.

Outro argumento é que os efeitos da supressão hormonal a nível cerebral, durante a adolescência, e posterior substituição hormonal na fase adulta são desconhecidos.

Por fim, as crianças com PIG não têm maturidade suficiente para tomar decisões tão complexas e compreender as consequências do tratamento hormonal, que as afetarão globalmente (43,35).

A contrapor estes argumentos advém o facto de para muitos destes indivíduos é improvável a vivência de experiências sexuais uma vez que eles as consideram inaceitáveis, até que ocorram as alterações físicas do sexo desejado. Além disso, transexuais adolescentes não tratados apresentam maior probabilidade de enveredar por comportamentos de risco, tais como a obtenção ilegal de hormonas, automutilação, suicídio ou prostituição. (35)

Comparando indivíduos que iniciaram um tratamento precoce na adolescência, obtêm-se melhores resultados em termos de saúde mental, comparativamente a indivíduos que apenas iniciaram o tratamento na vida adulta. (22)

Condições como depressão e ansiedade surgem muitas vezes com o desenvolvimento pubertário, como consequência do desconforto associado às alterações corporais. Assim, uma intervenção médica precoce nestes adolescentes poderá reduzir ou prevenir comportamentos de risco, psicopatologias e atenuar outros efeitos indesejáveis que possam advir de uma PIG não tratada. (35)

7. Tratamento hormonal em adultos

A administração de esteroides sexuais corresponde ao primeiro passo para a reatribuição das características sexuais secundárias do sexo pretendido (20), proporcionando ao indivíduo uma melhoria da disforia de género, maior qualidade de vida e melhoria da saúde mental. (27)

Os principais objetivos são: a diminuição dos níveis de hormonas endógenas sexuais, e consequentemente das características sexuais secundárias definidas pelo sexo biológico; e substituição pelas hormonas do sexo desejado e consequentemente, aquisição das características sexuais secundárias do sexo desejado (27,22).

Relativamente à substituição hormonal, são seguidos os princípios do tratamento hormonal usados nos pacientes com hipogonadismo, uma vez que não existem ensaios randomizados que determinem as dosagens e formulações ótimas da terapêutica hormonal (27,19,22,44).

As *guidelines* elaboradas pela *Endocrine Society* fornecem orientação específica relativamente aos tipos de hormonas e dosagens que poderão ser utilizados. Os níveis hormonais plasmáticos deverão ser semelhantes aos valores fisiológicos do sexo desejado. (27) Contudo, esta terapêutica deve ser individualizada, devendo ter em conta diferentes aspetos tais como: objetivo do paciente, relação risco-benefício dos fármacos, existência de

outras condições/patologias que possam interferir com a hormonoterapia, e questões económicas e sociais. (62)

Existem determinadas condições que podem ser exacerbadas por este tipo de terapêutica, como tal devem ser identificadas/avaliadas previamente ao início do tratamento hormonal (Tabela VII). (27)

Tabela VII. Condições médicas que podem ser exacerbadas pela terapêutica hormonal (adaptado de Hembree WC et al, 2009)

	TFM (testosterona)	TMF (estrogénio)
Risco elevado de efeitos adversos	Cancro da mama/útero Eritrocitose (hematócrito>50%)	História de tromboembolismo/tromboflebite
Risco moderado – alto de efeitos adversos	Disfunção hepática severa (transaminases> 3x valor normal)	Macroprolactinoma Disfunção hepática severa (transaminases>3x valor normal) Cancro da mama/útero Doença coronária/Insuficiência cardíaca Doença cerebrovascular Enxaquecas Severas

7.1 Transexuais femininos-masculinos

A terapêutica hormonal nos TFM tem como objetivos específicos induzir a virilização, cessar as menstruações, e produzir um padrão de pilosidade e uma constituição corporal semelhantes às do sexo masculino. (20,22,37)

O principal tratamento hormonal usado para atingir estes objetivos é a testosterona. (20,32,22,44)

Os androgénios classicamente usados no tratamento de substituição hormonal são os ésteres de testosterona (e.g. enantato /cipionato de testosterona). Contudo, estudos demonstraram existir um perfil farmacocinético desfavorável com este tipo de terapêutica. Observou-se

grandes variações dos níveis plasmáticos de testosterona, com valores supra-fisiológicos de testosterona imediatamente após as injeções, ocorrendo posteriormente um declínio rápido, para valores sub-fisiológicos nos dias precedentes à injeção seguinte, tendo como consequência alterações do humor e da atividade sexual. (31,19,32,56). Além disso, constataram-se níveis periféricos superiores de 17β -estradiol em pacientes tratados com enantato de testosterona, comparativamente aos que fizeram undecanoato de testosterona. (32) Estudos demonstraram existir um perfil farmacocinético mais favorável com o uso parenteral de undecanoato de testosterona (31,19,32,56,62). Este está disponível em Portugal desde Agosto de 2004. Apresenta uma melhor farmacocinética que as preparações tradicionais de testosterona, não levando a variações dos níveis plasmáticos de testosterona. Permite um período de tempo mais prolongado entre as injeções (injeções a cada 12 semanas), relativamente ao enantato de testosterona (injeções a cada 2-3 semanas), dado a sua longa duração de ação (20,56). Jacobeit et al. concluíram que o uso de undecanoato de testosterona corresponde a uma terapêutica segura e eficaz, cujos efeitos secundários não são significativos (32).

Caso não ocorra cessação das menstruações após alguns meses de tratamento com testosterona parenteral, poder-se-á proceder ao aumento das doses de testosterona, adicionador um progestagénio (e.g. medroxiprogesterona), ou um análogo da GnRH. (27,20,44,62)

A testosterona oral é também uma possibilidade, contudo apresenta menor eficácia e maior risco. Condicionam concentrações de testosterona plasmática menores, relativamente às preparações não orais. (62)

A testosterona também está disponível sob a forma transdérmica ou em gel, ambas com uma boa farmacocinética e com menor risco de efeitos adversos graves. Devem ser administrados

concomitantemente com progestativos (e.g. medroxiprogesterona). (20,22) Pois a utilização deste tipo de preparações por si só, leva a uma menor supressão das gonadotropinas, uma vez que são atingidos níveis plasmáticos de testosterona inferiores aos atingidos com testosterona intramuscular (22).

Há evidências de que as preparações intramusculares e as transdérmicas, permitem obter uma virilização semelhante. Contudo, o atingimento dos níveis desejados é mais lento do que com a via parenteral.(20,62)

Após a histerectomia os progestativos devem ser interrompidos, devido aos possíveis efeitos adversos, que decorrem da sua administração prolongada. (20,21)

O objetivo é atingir valores serológicos de testosterona semelhantes aos dos homens biológicos (2.7-11 ng/mL), e diminuição do estradiol (27). A **tabela VIII** exemplifica possíveis regimes hormonais.

Tabela VIII. Regimes hormonais possíveis em TFM, fase pré-cirúrgica. (adaptado de Hembree WC et al, 2009)

Testosterona	Dosagens
<u>Parenteral</u>	
<ul style="list-style-type: none">Enantato/ cipionato de testosterona	100-200 mg i.m. a cada 2 semanas ou 50-100 mg/semana * cipionato de testosterona não está disponível em Portugal
<ul style="list-style-type: none">Undecanoato de testosterona	1000 mg i.m. a cada 12 semanas *Iniciar com injeção de 1000 mg, seguida de nova injeção 6 semanas depois, e posteriormente a cada 12 semanas.
<u>Transdérmico</u>	
<ul style="list-style-type: none">Testosterona gel 1%Testosterona patch	2.5-10 g/dia 2.5-7.5 mg/dia

7.2 Transexuais masculinos-femininos

O tratamento dos TMF consiste essencialmente na administração de estrogénios, os quais vão inibir a libertação de gonadotropinas, e conseqüentemente diminuir a secreção de androgénios. (22,44,21)

O objetivo desta terapêutica visa essencialmente produzir um padrão de pilosidade e uma constituição corporal semelhantes às do sexo feminino. (22)

Várias preparações medicamentosas de estrogénio estão disponíveis. O estrogénio pode ser administrado sob a forma oral, estrogénio conjugado ou 17- β -estradiol; sob a forma transdérmica, ou sob a forma de ésteres de estrogénio. (27)

O etinilestradiol foi usado como tratamento de eleição devido ao seu mecanismo de ação potente e baixo preço. Contudo, verificou-se que esta terapêutica contribui significativamente para o aumento do risco de trombose venosa, sobretudo em indivíduos com idade superior a 40 anos de idade (20,53,21). Verificou-se, que este risco estava associado à constituição molecular do etinilestradiol, e não devido ao efeito da 1ª passagem no fígado, uma vez que o risco de trombose associado ao 17- β -estradiol oral é substancialmente inferior. Como tal, o seu uso não é recomendado no tratamento do transexualismo. (53)

O tratamento de eleição é o valerato de estradiol ou o 17- β -estradiol transdérmico, os quais apresentam menores efeitos trombogénicos relativamente ao etinilestradiol. (20)

O estradiol deve ser administrado concomitantemente com outro fármaco, de forma a aumentar a eficácia terapêutica. A terapêutica adjuvante vai potencializar a diminuição dos níveis endógenos de testosterona. Além disso, possibilita a diminuição das doses exógenas de estrogénio, e conseqüentemente permite reduzir os efeitos secundários associados a altas doses de estradiol. (22,44,21,62)

Duas categorias de fármacos podem ser usadas: progestativos, com ação anti-androgénica (e.g., acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona), ou um análogo da GnRH (e.g. goserrelina). Outros fármacos como o finasteride, ou a flutamida, também podem ser usados. (27,22,44,21,62)

O fármaco mais usado na Europa é o acetato de ciproterona, o qual tem propriedades anti-androgénicas. (27,20,21) É o que apresenta uma melhor relação custo-benefício. O principal efeito secundário é a hepatotoxicidade, sendo esta dose-dependente. (62) Uma alternativa será o acetato de medroxiprogesterona, o qual suprime a secreção de gonadotropinas, embora a sua ação seja menos eficaz. (20)

Contudo, com exceção da ciproterona, o uso de progestagénios é controverso uma vez que apesar dos seus efeitos anti-androgénicos e da estimulação do crescimento mamário, estudos revelam que o seu uso parece não influenciar a feminização corporal. Além disso, o uso combinado com estrogénios parece estar associada a reações adversas como aumento do peso, alteração do perfil lipídico e depressão; e a um aumento do risco cardiovascular, e cancro da mama. (22,44,21,62) Como tal, o seu uso deve ser descontinuado após orquidectomia. (22)

A espironolactona corresponde a um diurético com propriedades anti-androgénicas (27,20,21). O seu mecanismo de ação consiste em inibir diretamente a secreção de testosterona e bloquear aos recetores androgénicos (27,62) Pode provocar hipercaliémia, sendo necessário a monitorização da tensão arterial e electrólitos. (20,22,62)

A flutamida não tem atividade antigonadotrópica. O seu mecanismo de ação consiste em bloquear os recetores androgénicos contudo, não leva à diminuição dos níveis serológicos de testosterona. A sua eficácia ainda não foi demonstrada. (27)

O finasteride é um inibidor da 5- α -redutase, que inibe a conversão da testosterona em 5- α -dihidrotestosterona. (20,62) Apresenta efeitos benéficos a nível da alopecia androgénica. (62)

O objetivo desta terapêutica é atingir níveis serológicos hormonais semelhantes aos das mulheres biológicas. Os níveis plasmáticos de estradiol devem ser <200 pg/ml. Os níveis plasmáticos de testosterona devem <0.9 ng/mL. (27) A **tabela VIII** exemplifica possíveis regimes hormonais.

É de salientar que 3-4 semanas antes das cirurgias eletivas, a terapêutica com estrogénios deve ser interrompida, devido ao aumento do risco de tromboembolismo, associado aos estrogénios e imobilização inerente à cirurgia. Pode-se proceder ao seu restabelecimento assim que o indivíduo recupere a mobilidade completa. (21)

Tabela IX. Regimes hormonais possíveis em TME, fase pré-cirúrgica. (adaptado de *Hembree WC et al, 2009*)

Estrogénios	Dosagens
<u>Oral</u> (estradiol)	2-6 mg/dia
<u>Transdérmico</u> (estradiol)	0.1-0.4 mg/2x/semana
<u>Parentérico</u>	
• Estradiol	5-20 mg i.m./a cada 2 semanas
• Valerato/cipionato	2-10 mg i.m./a cada 2 semanas
	*Com/sem anti-androgénios ou análogos da GnRH.
<u>Anti-androgénios</u>	
• Espironolactona	100-200 mg/dia
• Acetato de ciproterona	50-100 mg/dia
<u>Análogos da GnRH</u>	3.75 mg s.c./mês

8. Características físicas esperadas

A maioria das características sexuais secundárias femininas/masculinas são adquiridas no período máximo de 2 anos. As alterações físicas obtidas, bem como o tempo de início do seu aparecimento, apresentam alguma variabilidade, sendo influenciados por tipos de fármacos administrados, vias de administração, e dosagens utilizadas. (62) A eliminação completa das características sexuais secundárias com a terapêutica hormonal é rara. (e.g. a altura, forma e tamanho das mãos e dos pés, formato mandibular e da pélvis.) (21)

8.1 Transexuais femininos-masculinos

Ocorre cessação das menstruações, aumento da proeminência laríngea, aumento da libido, e atrofia das glândulas mamárias. Relativamente à voz, verifica-se um engrossamento da mesma, sendo uma característica decorrente do tratamento hormonal que é irreversível. Há redistribuição da gordura corporal, com aumento da gordura visceral, diminuição da gordura subcutânea e aumento da massa gorda (44,21).

Verifica-se clitoromegália, havendo um aumento de 4-8 vezes em relação ao tamanho inicial, sendo este aumento tanto maior, quanto mais jovem se inicia a terapêutica hormonal. Em 5-8% casos são atingidas as dimensões necessárias. (21,44) Um aumento da dosagem não provoca um aumento aditivo nas dimensões do clítoris. (37)

Há aumento da produção de sebo e crescimento da pilosidade corporal. Este aumento de pilosidade ocorre primeiramente a nível do lábio superior, depois na face e de seguida na zona púbica (de forma semelhante ao que acontece no desenvolvimento pubertário masculino) (19,37,17,21). Após longo período de tratamento, o surgimento de pilosidade verifica-se também no queixo, pescoço, membros superiores e inferiores, e região peitoral. (19,17) A

genética tem um papel relevante em relação ao grau e rapidez de crescimento da pilosidade, e em relação a uma possível alopecia androgénica. (19,17,21) Esta última aumenta com a idade e duração do tratamento com testosterona (17).

O surgimento de acne pode ocorrer em 40% dos pacientes. (17,21)

Na **tabela X** está indicado o tempo que decorre até que se inicie o desenvolvimento destas características físicas, e o tempo máximo necessário para que elas atinjam o máximo de desenvolvimento.

Tabela X. Efeitos virilizantes nos TFM (adaptado de *Hembree WC et al, 2009; WPATH, 2011*)

	Início (meses)	Máximo (anos)
Acne/aumento sebo	1-6	1-2
Pilosidade facial/corporal	6-12	4-5
Alopecia	6-12	Variável
Aumento massa muscular	6-12	2-5
Redistribuição gordura	1-6	2-5
Cessaçao menstruaçoes	2-6	Caso não ocorra adicionar fármaco
Clitoromegália	3-6	1-2
Atrofia vaginal	3-6	1-2
Engrossamento da voz	6-12	1-2

8.2 Transexuais masculinos-femininos

Ocorre ginecomastia associada a aumento da auréola e do mamilo. (37,44) O crescimento mamário não é contínuo ao longo do tempo, havendo períodos de estagnação, que alternam com períodos de crescimento. Após 2 anos sob terapêutica hormonal são atingidas as dimensões máximas. Geralmente, 50-60% dos indivíduos ficam insatisfeitos em relação às dimensões, podendo recorrer a uma mamoplastia de aumento. (37,21). Esta alteração é parcialmente reversível, uma vez que após interrupção do tratamento, a ginecomastia não irá reverter completamente. (62)

Em relação aos testículos, há diminuição do volume testicular e atrofia prostática; (21) diminuição das erecções espontâneas e diminuição da libido. (44).

Verifica-se uma redistribuição da gordura corporal, com aumento da gordura subcutânea, diminuição da gordura corporal e diminuição da massa magra (44,21).

A pilosidade diminui contudo, o crescimento dos pêlos faciais é muito resistente à terapêutica hormonal combinada, havendo uma resposta mais favorável em relação à diminuição da pilosidade a nível corporal. (21) Verifica-se também uma diminuição da alopecia, (62) diminuição da produção de sebo, o que pode levar a xerose cutânea.

Não ocorrem alterações do timbre vocal com a terapêutica hormonal, podendo o candidato recorrer a terapia da voz. (21)

Na **tabela XI** está indicado o tempo que decorre até que se inicie o desenvolvimento destas características físicas, e o tempo máximo necessário para que elas atinjam o máximo de desenvolvimento.

Tabela XI. Efeitos feminizantes nos TMF (adaptado de *Hembree WC et al, 2009; WPATH, 2011*)

	Início (meses)	Máximo (anos)
Pele macia/diminuição sebo	3-6	desconhecido
Diminuição Pulosidade	6-12	>3
Diminuição da libido	1-3	3-6
Diminuição massa muscular	3-6	1-2
Redistribuição gordura corporal	3-6	2-3
Diminuição erecções espontâneas	1-3	3-6
Disfunção sexual masculina	variável	variável
Ginecomastia	3-6	2-3
Diminuição volume testicular	3-6	2-3
Diminuição produção esperma	Desconhecido	> 3
Alteração da voz	Não ocorre	

9. Monitorização da terapêutica hormonal e prevenção de resultados adversos

É recomendada durante o período de transição e posteriormente a esta, devendo ser efetuada trimestralmente durante o primeiro ano, e posteriormente, 1-2 vezes por ano. O seu objetivo é avaliar o grau de feminização/virilização e a eventual presença de efeitos adversos da terapêutica hormonal, devendo incluir exame objetivo e laboratorial.

O exame objetivo inclui questões relacionadas com a rotina do indivíduo; e avaliação da pele, peso, tensão arterial, pulso, extremidades, de forma a avaliar os sinais de comprometimento cardiovascular e de risco tromboembólico. Além disso, inclui ainda exame genital. (27,62)

Em termos laboratoriais, a avaliação deve basear-se especificamente: nos riscos decorrentes da terapêutica hormonal, fatores de risco, e co-morbilidades do paciente. Deverão ser avaliados: glicemia, função renal e hepática, hemograma com leucograma e contagem de plaquetas, metabolismo lipídico e glicídico, e níveis hormonais. (27,44,22)

Relativamente aos TMF, os níveis séricos de testosterona deverão ser 0.9 ng/mL, e os níveis séricos de estradiol deverão aproximar-se dos 200 pg/ml, devendo as doses de estrogénio ser ajustadas de acordo com os níveis de estradiol. A prolactinémia deve ser avaliada anualmente.

Os que se encontram a fazer espironolactona, devem fazer também um ionograma, devendo o médico ter em especial atenção os níveis de potássio.

Os TFM, enquanto mantiverem as gónadas, devem fazer avaliações dos níveis plasmáticos de testosterona. Os valores de testosterona deverão encontrar-se entre os 2.7-11 ng/mL. Estas medições deverão efetuadas até que se atinjam valores normais, para o sexo masculino. Os níveis de estradiol devem ser medidos durante os primeiros 6 meses de tratamento, ou até à ausência de menstruações durante 6 meses. O seu valor deve ser <50pg/mL. (27)

Relativamente aos rastreios oncológicos, os TMF, deverão fazer rastreio para o cancro da próstata e mama. Os TFM deverão fazer rastreio para o cancro do colo do útero, caso possuam tecido cervical, e mamografias de rastreio caso ainda não tenham efetuado mastectomia total.

Deverão ser avaliados fatores de risco de osteoporose (hipogonadismo prolongado, uso prolongado de corticosteroides, história familiar e pacientes gonadectomizados, que deixaram de fazer a terapêutica hormonal). Os indivíduos com baixo risco de osteoporose apenas devem ser rastreados a partir dos 60 anos de idade. (27,22,44)

10. Efeitos adversos

Os transexuais que iniciam a terapêutica hormonal são geralmente jovens ou de meia-idade, e como tal raramente, apresentam contraindicações relativamente à terapêutica hormonal. (41) Contudo, todas as intervenções farmacológicas apresentam algum risco. A probabilidade da ocorrência de efeitos adversos vai depender: do tipo de fármacos administrados, da dosagem, vias de administração e das características clínicas dos pacientes (idade, co-morbilidade, antecedentes familiares, estilo de vida). (62)

É provável que os efeitos adversos graves estejam subavaliados. Para contornar esta situação a WPATH criou recentemente um site: http://www.wpath.org/resources_transgender.cfm, onde podem ser registados os efeitos adversos da terapêutica hormonal. (20)

O desejo do candidato, em obter as alterações físicas desejadas pode levar a que muitos candidatos obtenham hormonas de forma ilícita. (44) Assim sendo, é essencial a educação e monitorização dos candidatos (21)

De seguida são descritos os possíveis riscos e possíveis efeitos adversos associados à terapêutica hormonal, os quais são semelhantes ou superiores, aos encontrados nos homens/mulheres biológicos a fazer terapêutica de substituição hormonal.

10.1 Risco cardiovascular

Transexuais femininos-masculinos

Estudos demonstram que a testosterona tem um efeito deletério no perfil lipídico, provocando uma diminuição do colesterol-HDL (high-density lipoprotein) (13,19,6,14), e aumento dos triglicéridos (13,20,6,14). Nestes estudos os candidatos faziam terapêutica com ésteres de testosterona. Jacobeit et al. demonstraram ocorrer uma diminuição do colesterol total e colesterol-LDL (low-density lipoprotein), enquanto os níveis de colesterol-HDL e triglicéridos não foram significativamente afetados. É de salientar que os indivíduos que participaram neste estudo eram tratados com undecanoato de testosterona, apresentando efeitos mais favoráveis no colesterol-HDL em relação aos tratados com ésteres de testosterona. (31,32).

Em relação à sensibilidade à insulina os estudos divergem (27). Há estudos que referem não ocorrer alteração deste parâmetro (19,6,14,52), contudo há estudos que indicam uma diminuição da sensibilidade à insulina. (20,44).

Ocorre aumento do peso, com aumento da gordura visceral (fator de risco cardiovascular) e diminuição da gordura subcutânea (19,20,14,44,52,37).

A tensão arterial parece não ser afetada pela administração a longo prazo de testosterona. (19,20,14,52).

Marcadores inflamatórios e fatores de coagulação também interferem no risco cardiovascular. Níveis plasmáticos elevados de homocisteína estão associados a um maior risco aterosclerótico e tromboembólico. (18) Os níveis de homocisteína e da proteína C reativa (PCR) aumentam com a terapêutica androgénica (19,20,37).

O ativador do plasminogénio tecidual (t-PA) tem como principal mecanismo de ação, a ativação direta da conversão do plasminogénio em plasmina, a qual tem ação trombolítica. O inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 (PAI-1) constitui o principal inibidor fisiológico do t-PA. Assim, níveis elevados de PAI-1 estão associados a um maior risco de trombose. A administração de testosterona, não provocou alterações significativas do t-PA e do PAI-1. (19,20)

A interleucina-6 (IL-6) e o fibrinogénio são marcadores de inflamação não específicos. A IL-6 aumenta a síntese hepática dos marcadores de fase aguda tais como o fibrinogénio e a PCR. O fibrinogénio para além de ser uma proteína de fase aguda, promove a agregação plaquetar. Não foram encontradas alterações dos valores de fibrinogénio e IL-6. (19,52)

As endotelinas constituem peptídeos com ação vasoativa, importantes no desenvolvimento de patologia vascular. A endotelina-1 tem um papel importante no desenvolvimento de arterosclerose e hipertrofia cardíaca. Verificou-se que a administração de testosterona leva ao aumento dos níveis plasmáticos de endotelina-1. Relativamente, à ação da testosterona nos níveis do fator de von Willebrand, o qual corresponde a uma glicoproteína sintetizada pelas células endoteliais e que promove a agregação plaquetar, parecem não ocorrer alterações. (19)

Os androgénios estimulam a eritropoiese. Parece ocorrer eritrocitose, com aumento dos níveis de hemoglobina e do hematócrito. A eritrocitose pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral (AVC). O risco de eritrocitose está relacionado com a via de administração e

níveis de testosterona alcançados, tendo sido observado com a administração de ésteres de testosterona. O seu surgimento, requer alterações na terapêutica nomeadamente interrupção da mesma, readaptação com diminuição das doses, e/ou flebotomia (31,32,44). Estudos demonstraram que a administração por períodos prolongados de undecanoato de testosterona, embora possa provocar elevação do hematócrito e da hemoglobina, estes mantêm-se dentro dos parâmetros normais. (31,32)

A proteína C atua como anticoagulante, ao inativar o fator V ativado. A terapêutica com testosterona parece não alterar os níveis de proteína C e protrombina. Além disso, esta terapêutica foi associada a uma diminuição da resistência à proteína C ativada, e consequentemente menor risco trombogénico. (19,20,61) Verificou-se ainda um aumento proteína S durante o tratamento com testosterona. (19,61).

Assim, embora pareça ocorrer uma conversão do risco cardiovascular, para um perfil masculino, não é possível aferir com clareza acerca do aumento de risco cardiovascular nestes indivíduos. Há estudos que indicam que não ocorre um aumento da mortalidade e morbidade em relação à população normal, contudo muitos desses estudos apresentam baixa qualidade de evidência. Deste modo, é importante promover nestes pacientes um estilo de vida saudável, bem como uma monitorização de eventuais fatores de risco cardiovascular. (13,27,19)

Transexuais masculinos-femininos

Estudos demonstraram alterações favoráveis no perfil lipídico, com aumento da concentração do colesterol-HDL, e diminuição da colesterol-LDL. Em contrapartida, verificou-se um aumento dos triglicéridos. O colesterol total não sofreu alterações. Contudo, estas alterações lipídicas favoráveis foram atenuadas por um aumento ligeiro da pressão arterial, aumento do peso (com aumento da gordura subcutânea superior ao aumento da gordura visceral) e, da

insulino-resistência. Face a esta insulino-resistência, houve um aumento compensatório da insulina plasmática, evitando desta forma a hiperglicemia. (13,20,14).

Verificou-se que a terapêutica combinada de agonistas da GnRH, com valerato de estradiol não provoca alterações a nível do perfil lipídico. Tais alterações podem ser consequência do acetato de ciproterona, usado na maioria das vezes como terapêutica adjuvante. (20)

A terapêutica com estrogénios leva a alterações da hemostase, e consequentemente poderá aumentar o risco tromboembólico. Contudo, o etinilestradiol oral induz um estado protrombótico, clinicamente relevante, (com aumento da resistência da proteína C ativada, proteína C e da protrombina, e diminuição da proteína S) e superior ao induzido pelo 17 β -estradiol transdérmico. (57)

Segundo Wilson et al. a via de administração do estrogénio influencia a concentração plasmática de marcadores inflamatórios, fatores de coagulação e antioxidantes. Através de um estudo não randomizado, concluiu que os candidatos transexuais a fazer estrogénios orais tinham um aumento significativo destes componentes durante os primeiros 2-4 meses de tratamento, com declínio para níveis basais 6 meses depois. Relativamente aos transexuais a fazer estrogénios transdérmicos, não foram observadas alterações relevantes. (61).

Um estudo randomizado concluiu ocorrer uma diminuição dos níveis plasmáticos de homocisteína após a terapêutica com etinilestradiol ou com 17 β -estradiol transdérmico, ambos em combinação com o acetato de ciproterona. (18)

Foram observados alguns casos de AVC, enfartes do miocárdio, e tromboembolismo venoso nestes indivíduos em número superior, aos ocorridos em TFM, a fazer terapêutica com testosterona. Os resultados obtidos até ao momento levam a considerar que a privação de androgénios, com substituição por estrogénios, tem um efeito deletério a nível cardiovascular.

Contudo, os dados obtidos em diversos estudos não têm qualidade de evidência suficiente, para estabelecer uma relação causa-efeito entre a terapêutica com estrogênios e o risco cardiovascular. (13,19)

10.2 Densidade mineral óssea (DMO)

A testosterona e o estrogênio são importantes reguladores do metabolismo ósseo e da densidade mineral óssea. (19,20) Durante muito tempo, imperou a ideia de que o principal esteróide sexual envolvido no metabolismo ósseo seria a testosterona. Contudo, estudos demonstraram que o estrogênio tem um papel relevante na aquisição e manutenção da DMO não só na mulher, mas também no homem. Parece existir uma relação significativa entre os níveis de estrogênio e a DMO. (42) A gonadectomia leva a uma privação dos esteróides sexuais, a questão é se a terapêutica hormonal protege o esqueleto ósseo da privação das hormonas sexuais endógenas. (19)

Os níveis séricos de LH variam inversamente com a DMO. Assim, a sua medição serve como indicador da adequação da dosagem da terapêutica hormonal. (27,19,20,21)

Transexuais femininos-masculinos

A terapêutica a longo prazo, de substituição hormonal com testosterona, parece proteger o esqueleto ósseo dos efeitos resultantes da privação de estrogênios endógenos (19,20,37,52). Tal efeito poderá decorrer da síntese periférica de estrogênios a partir da testosterona. (19)

Contudo, há estudos que contrapõem este efeito protetor da testosterona, concluindo que esta terapêutica está associada a um declínio dos níveis de estrogênio é insuficiente para preservar a DMO. (9)

Transexuais masculinos-femininos

Nos TMF a terapêutica com estrogénio permite evitar a perda, ou mesmo aumentar a DMO (20,42,37).

Mueller et al. concluíram a partir de um estudo efetuado com 40 TMF, ocorrer um aumento da densidade mineral óssea a nível do colo do fémur e coluna lombar, após 24 meses de tratamento com valerato de estradiol (6mg/dia) e agonistas GnRH. Nestes indivíduos, uma terapêutica adequada de estrogénio, em presença de uma baixa concentração de testosterona plasmática, não aumentam o risco de desenvolvimento de osteoporose, sendo essencial para a preservação da densidade mineral óssea (42).

10.3 Neoplasias/patologias hormono-dependentes

10.3.1 Prolactinomas

Há evidências de que os estrogénios são potentes estimuladores das células lactotróficas, promovendo a sua proliferação, bem como a síntese e libertação de prolactina. Como tal, a terapêutica prolongada com estrogénios, poderá levar a um aumento dos níveis de prolactinémia, hiperplasia lactotrófica ou prolactinoma.(27,16)

Foram registados alguns casos de prolactinomas após terapêutica com níveis elevados de estrogénios, em indivíduos que tinham níveis de prolactinémia normais, previamente ao início da terapêutica hormonal. (41,20,16,44,21) Há ainda estudos que evidenciam a uma possível associação entre o uso do acetato de ciproterona e o surgimento de hiperprolactinémia (indivíduos com cancro da mama e da próstata a fazer tratamento com este progestativo). (16)

Assim, em TMF a fazer terapêutica prolongada com estrogénios, devem ser monitorizados os níveis serológicos de prolactinémia, e sintomas sugestivos de hiperprolactinémia. (27,41,19,44).

10.3.2 Mama

Transexuais femininos-masculinos

A terapêutica com testosterona parece não levar a alterações pré-malignas ou malignas a nível do tecido mamário, provocando atrofia do tecido glandular e aumento da fibrose do tecido conjuntivo. (19,37,56) Contudo, indivíduos não mastectomizados, a fazer testosterona, devem ser rigorosamente monitorizados, uma vez que parte dos androgénios são convertidos a estradiol, a nível periférico (41,19). Está reportado na literatura um caso de neoplasia da mama 10 anos após mastectomia subcutânea bilateral, o que vem corroborar a importância da monitorização. (5)

Transexuais masculinos-femininos

A hormonoterapia combinada (progestativo e estrogénio) permite que os candidatos adquiram um desenvolvimento completo dos ácinos e lóbulos mamários, e desta forma mimetizar o desenvolvimento mamário completo que ocorre em mulheres biológicas. Tal facto, deve-se essencialmente à ação dos progestativos. (34)

A idade avançada e a exposição prolongada aos estrogénios são fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da mama. Estão reportados na literatura, dois casos de cancro da mama e fibroadenomas da mama, em TMF. Embora estes casos sejam raros, é de salientar que o tempo de exposição aos estrogénios exógenos, dos participantes nestes estudos é muito variável, desde 1 a 25 anos. (41,20,37,21)

Parece existir um risco de cancro da mama, semelhante aos das mulheres biológicas. Contudo é de salientar que os TMF iniciam a exposição aos estrogénios mais tardiamente em relação às mulheres biológicas, sendo menor a probabilidade de desenvolverem uma neoplasia deste tipo. (34)

Aconselha-se a monitorização para o cancro da mama, através do autoexame, e o seguimento das *guidelines* usadas em mulheres biológicas. (20,21)

10.3.3 Endométrio

A testosterona pode atuar a nível do endométrio de forma direta, através da estimulação dos recetores androgénicos, ou indiretamente através da aromatização local ou periférica da testosterona a estradiol. Assim, o tratamento com testosterona origina níveis biologicamente ativos de estrogénio, A administração concomitante de um progestagénio à terapêutica com testosterona deve ser considerada em TFM não histerectomizados. Até ao momento, não foram registados casos de cancro do endométrio em transexuais a fazer hormonoterapia, mas constitui um risco em TFM não histerectomizados, a fazer terapêutica hormonal por período prolongado de tempo. (41)

Perrone et al. avaliaram os efeitos a longo prazo no endométrio (mínimo de um ano) da administração exógena de testosterona (100mg I.M. de enantato de testosterona a cada 7-10 dias). Concluiu que esta terapêutica não estimula a proliferação, podendo mesmo provocar atrofia do endométrio, provocando alterações histológicas semelhantes às verificadas em mulheres menopaúsicas (n=27). Verificou-se também uma maior prevalência de pólipos endometriais, sendo que estes pólipos estavam presentes em transexuais com índice de massa corporal elevado, possivelmente devido a uma maior aromatização da testosterona a estradiol,

ocorrendo uma estimulação do endométrio que prevalece sobre os efeitos atróficos da testosterona no útero. (50)

M Grynberg et al. num estudo (n= 112) em que os participantes também faziam enantato de testosterona (250 mg I.M., a cada 4 semanas, durante um período mínimo de 6 meses) verificou uma proliferação do endométrio em aproximadamente 50% dos participantes, e hiperplasia em 8 dos participantes. Parecendo não existir diferenças em relação à prevalência de outras alterações verificadas (pólipos endometriais, endometriose, proliferação e hiperplasia do endométrio). (37)

Contudo, apesar dos efeitos pejorativos a nível do endométrio serem reduzidos, é de salientar que qualquer hemorragia vaginal que surja após longo período com terapêutica de substituição hormonal é indicação para biopsia. (44) A histerectomia total é um procedimento cirúrgico importante nestes indivíduos, prevenindo assim o surgimento deste tipo de neoplasia. (27)

10.3.4 Cancro dos ovários

Este tipo de neoplasia apresenta uma elevada expressão de recetores androgénicos, os quais estão associados à evolução e progressão deste tumor. (12)

Foram reportados dois casos de cancro dos ovários em 1999, pela equipa *Amsterdam Gender Team*: um dos pacientes foi diagnosticado 18 anos após a terapêutica hormonal com ésteres de testosterona; o outro paciente foi diagnosticado aproximadamente um ano após a terapêutica hormonal. (25) Outro caso foi reportado em 2006. (12)

O risco de cancro dos ovários em TFM que iniciaram tratamento hormonal de reatribuição sexual é desconhecido, não se tendo estabelecido uma relação causa efeito direta. Como tal, a salpingo-ooforectomia bilateral deve ser um procedimento a considerar no tratamento de

reatribuição sexual. (27,41,20,12) Enquanto o candidato aguarda a cirurgia de reatribuição e se encontra a fazer terapêutica com androgénios, o clínico deve ter em mente a possibilidade do surgimento deste tipo de neoplasia, sobretudo porque a sintomatologia surge apenas em fases mais avançadas da doença (25).

10.3.5 Síndrome ovários poliquísticos

Os androgénios têm um papel relevante na promoção da foliculogénese. Como tal, a testosterona exógena nos TFM poderá levar ao surgimento de alterações histológicas, características da SOP. (24)

Uma exposição prolongada a altas doses de testosterona (enantato de testosterona) parece relacionar-se com surgimento de alterações histológicas a nível dos ovários, semelhantes às encontradas em mulheres com SOP idiopático. (19,20,24)

10.3.6 Hiperplasia benigna da próstata e cancro da próstata

A cirurgia de reatribuição sexual não inclui prostatectomia, devido às complicações que advém deste tipo de cirurgia. Com a terapêutica de privação androgénica, ocorre atrofia prostática. Além disso, a orquidectomia efetuada antes dos 40 anos previne o surgimento de hiperplasia e cancro da próstata.

Na literatura estão descritos dois casos de hiperplasia benigna da próstata (indivíduos orquidectomizados, a fazer terapêutica com estrogénios durante um período superior a 20 anos) e três casos de carcinoma da próstata. Estes pacientes tinham mais de 50 anos quando iniciaram a terapêutica hormonal, e é desconhecido se estas patologias estavam presentes ou não, no início da terapêutica. É importante a adoção de medidas de rastreio em indivíduos que

iniciaram a terapêutica hormonal numa idade tardia, ou que tenham antecedentes familiares de cancro da próstata. (27,41,20)

10.3.7 Outros tumores

Foram observados, embora raros, casos de tumores hormono-dependentes em órgãos não reprodutores, tais como: tumores do pulmão (adenocarcinoma, carcinoma das células pequenas), meningiomas, e tumores do cólon. Contudo, o número foi insuficiente para estabelecer uma relação entre o surgimento destes tumores e a terapêutica hormonal. (41)

10.4 Mortalidade associada à terapêutica hormonal

Um estudo de coorte com o objetivo de avaliar a taxa e causas de mortalidade em transexuais, por um período médio de vigilância de 18 anos, concluiu que a taxa de mortalidade em TMF (n=966) é 51% superior, relativamente à população em geral. As principais causas eram: suicídio, doença cardiovascular, SIDA e abuso de drogas. Os autores associaram o aumento da taxa de mortalidade por doença cardiovascular, ao uso de etinilestradiol por muitos dos pacientes. Relativamente à taxa de mortalidade por cancro esta não se encontrava aumentada em comparação com a população geral. Contudo, a taxa de mortalidade por neoplasias pulmonares (provavelmente devido aos hábitos tabágicos da amostra) e hematológicas encontrava-se aumentada.

No caso, da amostra de TFM (n=365) a taxa de mortalidade e causa da mesma, não foi significativamente diferente da população geral. (2)

11. Cirurgia de reatribuição sexual

Esta cirurgia engloba todos os procedimentos cirúrgicos efetuados com a finalidade de alterar a características sexuais primárias e secundárias dos candidatos. Este tipo de cirurgia é recomendado em indivíduos que tenham uma disforia de género bem documentada; após um ano, no mínimo, de tratamento hormonal; em pacientes que tenham atingido a maioridade; que tenham respondido de forma satisfatória à terapêutica hormonal; que tenham a capacidade de tomar decisões informadas. (27,62)

Para alguns transexuais pode ser a única forma, de viverem harmoniosamente, como membros do sexo oposto, aumentando significativamente a sua qualidade de vida. Uma pequena percentagem de transexuais opta apenas pelo tratamento hormonal, sendo suficiente para aliviar a disforia de género, não recorrendo aos procedimentos cirúrgicos. (58) Esta opção condiciona uma maior probabilidade de neoplasias hormono-dependentes. Atualmente, é possível realizar uma cirurgia genital, com preservação da sensibilidade neurológica. (27) O cirurgião (urologista, um ginecologista, cirurgião plástico ou um especialista em cirurgia geral) deve ter formação especializada em técnicas genitais reconstrutivas, e conhecimento em mais do que um técnica cirúrgica, para que possa discutir com o paciente de forma individualizada, as diferentes opções cirúrgicas, e desta forma ambos chegarem a um acordo, relativamente à técnica ideal para o paciente. (62)

Transexuais masculinos-femininos

Relativamente às opções cirúrgicas genitais, estas incluem: orquidectomia e penectomia (correspondem às primeiras opções cirúrgicas), vaginoplastia (construção de uma neovagina através de pele do pénis ou cólon; **figuras 1 e 2**), clitoroplastia (através da redução da glândula do pénis) e labioplastia (através da pele do escroto). (22,62,23). Caso o desenvolvimento mamário decorrente do tratamento hormonal, após um período de 2 anos não seja satisfatório,

para que o candidato se sinta confortável, pode ser efetuada uma mamoplastia de aumento. (21,62)



Figura 1. Período intraoperatório (vaginoplastia) (retirado de *Namba*, 2007)



Figura 2. Um ano pós-vaginoplastia. (retirado de *Namba*, 2007)

Outras cirurgias que possam ser efetuadas para que o paciente adquira um fenótipo mais feminino incluem: condroplastia da laringe (**figura 3**), rinoplastia (**figura 4**), reconstrução dos ossos faciais, blefaroplastia, aumento labial e mandibuloplastia. (22, 48)

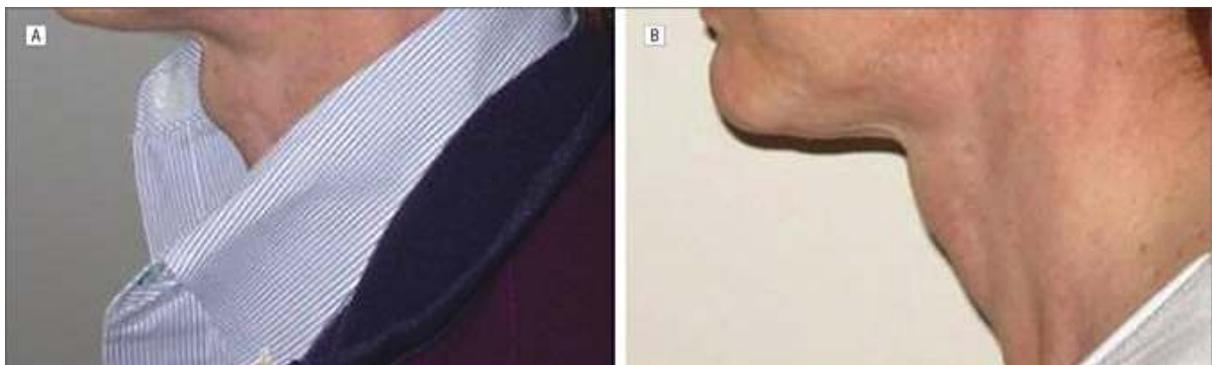


Figura 3. Condroplastia da laringe. Pré-operatório (A). Uma semana pós-operatório (B). (retirado de *Spiegel*, 2008)



Figura 4. Fotografias pré-operatórias e pós-operatórias (6 meses após rinoplastia) de TFM. (retirado de *Nouraei*, 2007)

Transexuais femininos-masculinos

A mastectomia bilateral (**figuras 5 e 6**) corresponde ao primeiro processo cirúrgico efetuado na maioria dos casos, uma vez que a regressão das dimensões dos seios não é completa com o tratamento androgénico. (27,47)

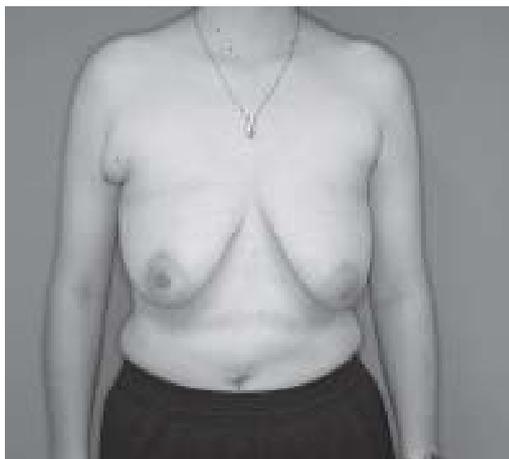


Figura 5. TFM antes da mastectomia. (retirado de *Namba*, 2007)



Figura 6. Um ano pós- mastectomia. (retirado de *Namba*, 2007)

As opções da cirurgia genital incluem: histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral, vaginectomia, escrotoplastia (através dos grandes lábios e colocação de próteses testiculares), metoidoplastia, uretoplastia e faloplastia. A faloplastia pode ser efetuada através de pele e tecido celular subcutâneo, do antebraço, perna ou abdómen. O retalho livre antebraquial radial constitui o *gold-standard* na cirurgia de construção do neo-falo. Neste procedimento cirúrgico, o retalho é dissecado a partir do braço não dominante. (22,21,62,47)

É de realçar a importância da mastectomia, histerectomia e salpingo-ooforectomia nestes indivíduos, para prevenir eventuais neoplasias. (27,43,22,62)

Em situações raras, o clítoris pode atingir dimensões suficientes para funcionar como um pequeno falo. Noutras situações a metoidoplastia pode ser uma opção. É uma alternativa à faloplastia permitindo aumentar a probabilidade de manter a sensibilidade sexual. Corresponde ao alongamento e reconstrução do clítoris, transformando-o num microfalo. (22,21,47)

12. Tratamento hormonal pós-operatório

Após a cirurgia de reatribuição sexual, a terapêutica hormonal deve ser continuada para manter a masculinização ou feminização corporal, prevenir sintomas ou patologias resultantes da deficiência hormonal, como a osteoporose. (20,21) Contudo, após a gonadectomia as doses hormonais podem ser substancialmente diminuídas, reduzindo o risco de efeitos adversos. (44)

Estudos evidenciaram que o uso isolado de estrogénios (TMF) ou testosterona (TFM), em doses semelhantes às usadas em doentes com hipogonadismo são suficientes para manter níveis normais de densidade mineral óssea. (22).

As doses de estradiol usualmente prescritas para os TMF são de 50 µg/dia de estradiol transdérmico /etinilestradiol, ou 2 mg/dia de valerato de estradiol. No caso dos TFM as doses deverão ser semelhantes às usadas na fase pré-cirúrgica, 200-250 mg a cada 2 semanas de undecanoato/cipionato de testosterona parenteral, ou no caso das formas em gel, as doses deverão ser de 5-10 g/dia. (22,37)

Os progestagénios podem ser interrompidos nos TMF após a orquidectomia, pois deixam de ter importância na feminização corporal, além disso reduzem-se os efeitos secundários associados a estes agentes. (20,21) Contudo, nos TMF que mantêm um padrão masculino do crescimento da pilosidade, podem manter-se os anti-androgénicos em doses mais baixas. (21) Podem ser utilizadas 10 mg/dia de medroxiprogesterona, ou 10 mg/2x/dia de didrogesterona. (37)

13. Prognóstico

O tratamento de reatribuição sexual parece ser eficaz em adolescentes e adultos transexuais, levando ao desaparecimento da disforia de género com melhoria do funcionamento sexual, social e psicológico. Para tal, o diagnóstico criterioso e cuidadoso é essencial. (53,54)

Uma meta-análise demonstrou que o tratamento hormonal está associado a uma melhoria do funcionamento psicossocial, da qualidade de vida e diminuição das comorbilidades psiquiátricas. Os indivíduos com psicopatologia prévia, tem pior prognóstico. Contudo, os resultados destes estudos apresentavam uma baixa qualidade de evidência devido às limitações metodológicas. (45)

Gorin-Lazard et al. concluíram num artigo publicado posteriormente, em 2011, que o tratamento hormonal de transexuais, está associado a resultados positivos, sobretudo psicológico, ocorrendo melhoria da qualidade de vida. (23)

Geralmente, após a cirurgia de reatribuição sexual ocorre um aumento da satisfação da atividade sexual, a qual parece estar relacionada com a satisfação dos candidatos relativamente aos resultados da cirurgia, mais especificamente relativamente à vaginoplastia e à faloplastia. (7,45,54) Existe um aumento da libido em TFM, após a cirurgia de reatribuição, provavelmente devido aos efeitos da testosterona e à hipertrofia do clítoris. (7,53) Os TMF referiram mais frequentemente uma diminuição da libido. (7) A maioria dos transexuais referiu alterações a nível da sensação orgásmica: uma sensação mais potente e curta, nos TFM; e uma sensação mais intensa, suave e longa nos TMF. (7)

Transexuais homossexuais parecem apresentar um melhor prognóstico em relação aos transexuais heterossexuais. (54)

O arrependimento de transexuais que se submeteram ao tratamento de reatribuição sexual é raro (0,5-3%). (20,22,23). É mais comum em indivíduos, em que a PIG teve um início tardio, e como tal vivenciaram o seu sexo biológico por um período mais prolongado de tempo. (22) Está normalmente relacionado com circunstâncias desfavoráveis da vida, como o casamento precoce, situação social adversa, falta de suporte emocional, reduzidas capacidades de adaptação, início tardio do tratamento e inteligência limitada. (22,37)

Indivíduos em que a PIG teve um início precoce, sobretudo adolescentes que iniciaram precocemente o tratamento, geralmente apresentam um melhor prognóstico. (7,58)

Muitos estudos demonstraram uma melhoria da disforia de género em indivíduos que procederam ao tratamento de reatribuição sexual. Contudo, não há nenhum estudo que comprove a resolução desta condição, através do tratamento médico e cirúrgico. (22)

14. Enquadramento legal em Portugal

Em Portugal a lei nº7/2011 de 15 de Março regula o procedimento de mudança de sexo no registo civil e correspondente alteração de nome próprio.

De acordo com o artigo 2º da citada lei “ têm legitimidade para requerer este procedimento as pessoas de nacionalidade portuguesa, maiores de idade, e que não se mostrem interditas ou inabilitadas por anomalia psíquica, a quem seja diagnosticada perturbação de identidade género.”

Nos termos b) do artigo 3º da mesma lei, o pedido deve ser instruído, com relatório que comprove o diagnóstico de perturbação de identidade de género, também designada como transexualidade, elaborado por equipa multidisciplinar de sexologia clínica em estabelecimento público ou privado, nacional ou estrangeiro. Ainda de acordo com nº 2 da referida lei o relatório deve ser subscrito pelo menos por um médico e um psicólogo. (10)

O Novo Código Deontológico da Ordem dos Médicos apresenta no capítulo VIII um conjunto de normas acerca da transexualidade e disforia de género, designadamente nos artigo 69º, artigo 70º, artigo 71º e artigo 72º, dando-se relevo que “a avaliação pré-cirúrgica destes casos, ou do seu acompanhamento deve ter carácter multidisciplinar, devendo ser realizada por três médicos especialistas, um em Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética, um em Endocrinologia, um em Psiquiatria, com reconhecida experiência na matéria.”

Deve ser efetuado acompanhamento do doente antes da intervenção cirúrgica num período não inferior a dois anos.

Deve ainda ser efetuado um consentimento informado do doente. (51)

15. Conclusão

A PIG apresenta-se como uma condição psiquiátrica incomum. O diagnóstico psiquiátrico, e consequente tratamento farmacológico e cirúrgico, evidenciam o paroxismo associado a esta condição.

Existem ainda muitas questões por resolver tais como: efeitos a longo prazo da supressão do desenvolvimento pubertário, segurança da terapêutica hormonal, e existência de uma idade a partir da qual a terapêutica deverá ser descontinuada.

Muitos dos estudos efetuados até ao momento apresentam baixa qualidade de evidências. A maioria, são estudos observacionais, não randomizados, com limitações metodológicas. (e.g. tamanho reduzido da amostra; variabilidade da duração, formulações e via de administração da terapêutica; etc.), relatando efeitos da terapêutica a curto e médio prazo, sendo desconhecidos os efeitos a longo prazo, os quais são importantes determinar sobretudo relativamente ao risco de tumores hormonodependentes,

Estudos a longo prazo são necessários, para que seja possível definir com precisão doses ótimas, segurança e eficácia da terapêutica hormonal.

Contudo, apesar destas limitações é de realçar a contribuição destes estudos para a evolução do tratamento de reatribuição sexual. Este tem-se revelado de considerável sucesso, demonstrando ser a opção mais segura nestes indivíduos, atendo aos eventuais riscos que advêm da inexistência de tratamento.

16. Agradecimentos

Agradeço à Dr.^a Margarida Bastos e Dr.^a Graça Santos por toda a disponibilidade e auxílio prestada, durante a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais pelo apoio incondicional prestado não apenas durante a realização do presente trabalho, mas ao longo de todo o meu percurso académico.

Agradeço à Carolina, Rita e Sara a amizade, a presença constante, e o apoio emocional.

17. Referências bibliográficas

- 1 American Psychiatric Association. Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª Edição, Texto Revisto (DSM-IV-TR), Lisboa, 2002.
- 2 Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde W, van Trotsenburg M, Gooren JL. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:635-42.
- 3 Baba T, Endo T, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, Ikeda H, Masumori N, Kamiya H, Moriwaka O, Saito T. Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Hum Reprod.* 2007; 22:1011-6
- 4 Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol.* 2011; 32:214-26.
- 5 Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Finner N. Breast cancer after bilateral subcutaneous mastectomy in female-to-male transsexuals. *Breast.* 2003; 12:290-3.
- 6 Cupisti S, Giltay EJ, Gooren LJ, Kronawitter D, Oppelt PG, Beckmann MW, Dittrich Ralf Mueller Andreas. 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; 94:2647-53.
- 7 De Cuypere G, Sjoen GT, Beerten R. et al. Sexual and physical health after sex reassignment surgery. *Arch Sex Behav* 2005; 34:679-90.

- 8 De Sutter P. Gender reassignment and assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2001; 16:612-14.
- 9 De Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med.* 2011; 8:2276-83.
- 10 Diário da República, 1ª série – nº 52-15 de Março de 2011. Lei nº 7/2011.
- 11 Direção Geral da Saúde. Divisão de Saúde Materna, Infantil e dos Adolescentes. Saúde infantil e juvenile programa-tipo de atuação. Consultado: 03/01/12. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008188.pdf>.
- 12 Dizon DS, Tejada-Berges T, Koelliker S, Steinhoff M, Granai CO. Ovarian cancer associated with testosterone supplementation in a female-to-male transsexual patient. *Gynecol Obstet Invest.* 2006; 62:226-8.
- 13 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. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:1-10.
- 14 Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T, et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 562-71.
- 15 Fonseca L, Soares C, Machado Vaz J. A sexologia, perspectiva multidisciplinar I, 1ª edição, Coimbra, 2003.
- 16 García-Malpartida K, Martín-Gorgojo A, Rocha M, Gómez-Balaguer M, Hernández-Mijares A. Prolactinoma induced by estrogen and cyproterone acetate in a male-to-female transsexual. *Fertil Steril.* 2010; 94:1097-1305.

- 17 Giltay EJ, Gooren LJ. Effects of sex steroid deprivation/administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2913-21.
- 18 Giltay EJ, Verhoef P, Gooren LJ, Geleijnse JM, Schouten EG, Stehouwer CD. Oral and transdermal estrogens both lower plasma total homocysteine in male-to-female transsexuals. *Atherosclerosis*. 2003; 168:139-46.
- 19 Gooren LJ, Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to Females. *J Sex Med* 2008; 5:765-76.
- 20 Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:19-25.
- 21 Gooren LJ. *Transsexualism: biologic considerations, definition, and diagnosis*. Waltham: Up to Date. 2011 [consultado: 22-11-2011]. Disponível em: www.uptodate.com/contents/treatment-of-transsexualism?view=print
- 22 Gooren LJ. Care of transsexual persons. *N Engl J Med*. 2011; 364 1251- 7.~
- 23 Gorin-Lazard A, Baumstarck K, Boyer L, Maquigneau A. Is hormonal therapy associated with better quality of life in transsexuals? A cross-sectional study. *J Sex Med*. 2011; 9:531-41.
- 24 Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, Colau JC, Brémont-Weil C, Frydman R, Ayoubi JM. Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20:553-8.

25 Hage J.J., Dekker J. J. M. L., Karim R. B., Verheijen R. H. M., Bloemena E. Ovarian cancer in female-to-male transsexuals: report of two cases. *Gynecologic Oncology*. 2000; 76:413-15.

26 Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H, De Baere E, T'sjoen G. Gender Identity Disorder in Twins: A Review of the Case Report Literature. *J Sex Med*. 2011; 9:751-7.

27 Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3132.

28 Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155:115-21.

29 Houk Christopher P, Lee Peter A. The diagnosis and care of transsexual children and adolescents: a pediatric endocrinologists' perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19:103-109.

30 Hulshoff Pol H, Cohen-Kettenis P, Van Haren N, Peper J, Brans R, Cahn W, Schnack H, Gooren LJ, Kahn R. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155:107-14.

31 Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-male transgender individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161:795-8.

32 Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *J Sex Med*. 2007; 4:1479-84.

- 33 Jürgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, Thyen U. Psychosexual development in children with disorder of sex development (DSD) - results from the German Clinical Evaluation Study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:565-78.
- 34 Kanhai Robert C. J., Hage Joris. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 74-80.
- 35 Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in gender identity disorder: the Amsterdam experience. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:466-72.
- 36 Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2034-41.
- 37 Levy A, Crown A, Reid R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 409-18.
- 38 Meyer-Bahlburg HF. From mental disorder to iatrogenic hypogonadism: dilemmas in conceptualizing gender identity variants as psychiatric conditions. *Arch Sex Behav.* 2010;39:461-76.
- 39 Menvielle E, Gomez-Lobo V. Management of children and adolescents with gender dysphoria. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011; 24:183-88.
- 40 Michel A, Mormont C, Legros J. A psycho-endocrinological overview of transsexualism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:365-76.
- 41 Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 197–202.

- 42 Mueller A, Dittrich R, Binder H, Kuehnel W, Maltaris T, Hoffmann I, Beckmann MW. 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 of Endocrinol.* 2005; 153:107-13
- 43 Möller B, Schreier H, Li A, Romer G. Gender identity disorder in children and adolescents. *Curr Prob Pediatr Adolesc Health Care.* 2009; 39: 117-43.
- 44 Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3467-73.
- 45 Murad MH, Elamin MB, Garcia MZ, Mullan RJ, Murad A, Erwin PJ, Montori VM. Hormonal therapy and sex reassignment: a systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:214-31.
- 46 Namba Y, Sugiyama N, Yamashita S, Hasegawa K, Kimata Y, Ishii K, Nasu Y. Vaginoplasty with an M-shaped perineo- scrotal flap in a male-to-female transsexual. *Acta Med Okayama.* 2007;61:355-60.
- 47 Namba Y, Watanabe T, Kimata Y. Mastectomy in female-to-male transsexuals. *Acta Med Okayama.* 2009;6: 243-7.
- 48 Noureai SA, Randhawa P, Andrews PJ, Saleh HA. The role of nasal feminization rhinoplasty in male-to-female gender reassignment. *Arch Facial Plast Surg.* 2007; 9:318-20.
- 49 Olson J, Forbes C, Belzer M. Management of the transgender adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165:171-76.

50 Perrone AM, Cerpolini S, Maria Salfi NC, Ceccarelli C, De Giorgi LB, Formelli G, Casadio P, Ghi T, Pelusi G, Pelusi C, Meriggiola MC. Effect of Long Term Testosterone Administration on the Endometrium Of Female-to-Male Transsexuals. *J Sex Med* 2009; 6:3193-200

51 Regulamento n.º 14/2009, da Ordem dos Médicos. Diário da República n.º 8, II Série, de 11 de Janeiro de 2009. Código Deontológico da Ordem dos Médicos.

52 Shubert M., Minnemann T, Hubler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, Ernst M, Mellinger U, Krone W, Jockenhovel F. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5429-34.

53 Smith YL, Van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT. Adolescents with gender identity disorder who were accepted or rejected for sex reassignment surgery: a prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:472-81.

54 Smith YL, Van Goozen SH, Kuiper AJ, Cohen-Kettenis PT. Sex reassignment: outcomes and predictors of treatment for adolescent and adult transsexuals. *Psychol Med.* 2005; 35:89-99.

55 Spiegel JH, Rodriguez G. Chondrolaryngoplasty under general anesthesia using a flexible fiberoptic laryngoscope and laryngeal mask airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 134:704-8.

56 Traish AM, Gooren LJ. Safety of physiological testosterone therapy in women: lessons from female-to-male transsexuals (FMT) treated with pharmacological testosterone therapy. *J Sex Med.* 2010; 7: 3758-64.

57 Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S, et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5723-9.

58 Vujovic S, Popovic S, Sbutega-Milosevic G, Djordjevic M, Gooren L. Transsexualism in Serbia: a twenty-year follow-up study. *J Sex Med.* 2009; 6:1018-23.

59 Wallien MS, Cohen-Kettenis PT. Psychossexual outcome of gender-dysphoric children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008; 47:1413-23.

60 William G. Reiner. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:549-53.

61 Wilson R., Spiers A., Ewan J., Johnson P., Jenkins C., Carr S. Effects of high dose oestrogen therapy on circulating inflammatory markers. *Maturitas.* 2009; 62:281-86.

62 World Professional Association for Transgender Health: Standards of Care for Gender Identity Disorders (6th version, 2011). Disponivel em: [http://www.wpath.org/documents/Standards%20of%20Care%20V7%20%202011%20WPAT H.pdf](http://www.wpath.org/documents/Standards%20of%20Care%20V7%20%202011%20WPAT%20H.pdf)