

Hormonização

Recomendações graduadas pela certeza da evidência

Tiago José de Oliveira Gomes

Ambulatório de Saúde Integral para Pessoas Trans (ASIPT)
Centro de Saúde Escola da Barra Funda
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

01 Apresentação

A hormonização modifica características corporais relacionadas à expressão de gênero por meio de estrogênios, androgênios e fármacos que reduzem a produção ou a ação dos hormônios endógenos [1,2]. A direção e a medida dessa mudança cabem a quem a busca: os objetivos alcançam a distribuição da gordura, os pelos, o volume mamário, a voz e a menstruação, em graus e ritmos variáveis [1,5]. A despatologização ganhou forma classificatória na CID-11: as categorias diagnósticas referentes à identidade de gênero deixaram o capítulo de transtornos mentais; a incongruência de gênero (HA60) passou a figurar entre as condições relacionadas à saúde sexual [62]. Desde então, a hormonização responde a uma demanda de saúde que não pressupõe doença.

Em inquérito com travestis e mulheres trans do Distrito Federal, a maioria obteve os hormônios sem prescrição, com orientação de uso vinda de pares em 41% dos casos [9]. A hormonização chega aos serviços, portanto, como tecnologia médica já incorporada a saberes populares, que circulam fora deles e sustentam esquemas depois descritos por serviços brasileiros, como o estradiol injetável associado à algestona [67]. Reconhecê-los como parte do conhecimento sobre hormonização, ao lado dos estudos e da prática clínica, é condição do cuidado.

O reconhecimento jurídico da identidade independe de hormonização e de cirurgia [58]. Daí a desobrigação: nenhuma pessoa precisa usar hormônios nem cumprir uma trajetória predefinida. Iniciar, ajustar, pausar ou interromper o uso são decisões tomadas conforme os próprios objetivos [1,5].

02 Gradação da evidência

As recomendações seguem o sistema GRADE, que a diretriz da Endocrine Society também adota [2]. Cada uma recebe duas qualificações independentes, para mostrar quanto a conduta se apoia em evidência e quanto depende de julgamento. A força traduz o balanço entre benefício e risco: é forte quando o benefício supera o risco para a maioria das pessoas, condicional quando a escolha depende dos objetivos e das circunstâncias de quem decide. A certeza expressa a confiança nas estimativas e se classifica como alta (⊕⊕⊕⊕), moderada (⊕⊕⊕◯), baixa (⊕⊕◯◯) ou muito baixa (⊕◯◯◯), conforme o delineamento e as limitações dos estudos citados; não houve revisão sistemática própria. Condutas sustentadas por consenso de diretrizes ou pela experiência do serviço, sem estudos de desfecho, recebem a sigla BP, de boa prática. Nenhuma recomendação ultrapassa a certeza baixa, porque a evidência sobre hormonização é quase toda observacional.

03 Princípios

RECOMENDAÇÕES

Iniciar a hormonização por decisão informada da pessoa adulta, sem critérios de elegibilidade nem diagnóstico prévio.

Revisão sistemática de estudos observacionais sobre qualidade de vida [6]; coorte de um serviço de atenção primária que adota a decisão informada [61]; fundamentos éticos e jurídicos [58,59,60,62].

Forte

⊕⊕◯◯

certeza baixa

Acolher o esquema de quem já usa hormônios não prescritos e propor ajustes com informação sobre segurança, decididos pela pessoa.

Inquérito com travestis e mulheres trans do Distrito Federal sobre o uso de hormônios [9]; experiência do serviço.

BP

Boa prática

Conduzir a decisão informada como processo, renovado a cada mudança de dose, de fármaco ou de condição de saúde.

Fundamentos éticos e jurídicos da decisão informada [59,60,62]; coorte de serviço que adota o modelo [61].

BP

Boa prática

Registrar a satisfação da pessoa com cada mudança vivida e orientar os ajustes por ela.

Estudos que adotam a satisfação como desfecho [61,67]; revisão sistemática sobre qualidade de vida [6].

BP

Boa prática

Descrever as mudanças e os riscos sem classificá-los previamente: a pessoa define o que deseja, o que lhe é indiferente e o que não deseja.

Diretrizes que reconhecem objetivos variáveis e trajetórias não binárias [1,5]; fundamentos éticos [59,62].

BP

Boa prática

A identidade de gênero deve ser reconhecida pela autodeclaração [58], e o acesso à hormonização, como direito individual. O início, por isso, não se condiciona a critérios de elegibilidade, diagnóstico, parecer ou tempo mínimo de acompanhamento. Iniciar, ajustar, interromper ou retomar o uso de hormônios é decisão da pessoa adulta, cuja capacidade de decidir se presume [59,60,62]. Ao serviço cabem o suporte técnico a essa decisão e a prevenção dos agravos à saúde relacionados ao uso de hormônios.

Uma decisão assim depende da qualidade da informação e se constrói em conversas sucessivas, reabertas a cada mudança de dose, de fármaco ou de condição de saúde. Nelas se apresentam as mudanças descritas, com o tempo de início e de máximo, além do que permanece ou regride depois da interrupção. Os riscos entram em frequência absoluta, com a certeza que a evidência sustenta, ao lado das alternativas, que incluem não iniciar, ajustar, interromper ou retomar o uso [59,60,62]. Os pontos em que os estudos divergem também são informados: a incerteza faz parte do que a pessoa precisa saber, sem justificar o adiamento da decisão.

Os efeitos que a pessoa busca devem ser o ponto de partida do esquema. Como os objetivos mudam com o tempo, sem seguir sempre uma trajetória binária [1,5], a satisfação dela é a medida do êxito. A avaliação clínica e os exames dão suporte a essa escolha: orientam o fármaco, a via e a dose, além de acompanhar os efeitos. Nos ajustes, a satisfação com os efeitos e com as sensações físicas e psíquicas precede o nível sérico. Ao nível sérico resta delimitar a margem de segurança, já que os valores de referência derivam de populações cis, sem fixar meta.

A redução da libido, a diminuição da fertilidade, a nova distribuição da gordura ou o timbre da voz podem ser buscados por uma pessoa, evitados por outra e revistos com o tempo por qualquer das duas. Como nenhum efeito tem valência predeterminada, as mudanças são descritas sem classificação prévia em benefício ou evento adverso, com registro da satisfação em cada uma [61,67]. Estudos observacionais descrevem melhora da qualidade de vida [6], o que indica a direção geral do efeito; a experiência individual, só quem a vive relata.

Grande parte das travestis e mulheres trans inicia a hormonização por conta própria, sobretudo com associações de estrogênio e progestagênio [9], chegando ao serviço com um saber sobre produtos, doses e efeitos. O acolhimento parte dessa autoridade epistêmica: respeita o esquema em uso e informa sobre segurança a cada ajuste sugerido. Um nível sérico elevado não constitui, por si, urgência, de modo que o ajuste pode seguir o tempo de quem usa os hormônios, sem recurso ao amedrontamento como estratégia de adesão.

No SUS, a Portaria GM/MS nº 2.803/2013 situa a hormonização de pessoas adultas na modalidade ambulatorial do Processo Transexualizador [7]. O quadro normativo, porém, nem sempre coincide com esses princípios. A Resolução nº 2.427/2025 do Conselho Federal de Medicina (CFM), em vigor, embora com a constitucionalidade questionada no Supremo Tribunal Federal, exige ao menos um ano de avaliação médica prévia de quem opta pela hormonização, sem alcançar quem já usa hormônios [8]. Quando a exigência incide, ela é registrada no prontuário como obrigação normativa, distinta do julgamento clínico [64].

04 Avaliação inicial

RECOMENDAÇÕES

Solicitar, antes do início, hemograma, AST, ALT, creatinina, colesterol total e frações, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, testosterona total e estradiol.
Consenso dos Standards of Care, versão 8, da WPATH (SOC-8) [1], da diretriz da Endocrine Society [2] e do posicionamento australiano [4].
BP
Boa prática

Solicitar potássio com creatinina quando se considera a espironolactona.
Coortes retrospectivas, com hipercalemia em 2,5% dos adultos em uso de espironolactona [44,45].
Condicional
⊕⊕◯◯
certeza baixa

Solicitar prolactina com LH quando se considera a ciproterona.
Coorte prospectiva [47]; revisão sistemática de estudos observacionais [48]; estudo comparativo da ciproterona com a leuprolida [50].
Condicional
⊕⊕◯◯
certeza baixa

Não solicitar cariótipo nem exame genital de rotina.
Posicionamento australiano [4].
BP
Boa prática

A primeira consulta segue a ordem do modelo RESOAP [64], que começa pelo Reconhecimento da autonomia, da autodeterminação e da autoridade epistêmica da pessoa. Antes de qualquer outra questão, pergunta-se o nome e os pronomes, que a equipe passa a usar em toda a comunicação e em todos os documentos.

A Escuta letrada, com que se recebe a narrativa, exige de quem atende competência ética, para que o preconceito identitário não reduza a credibilidade de quem fala [63]. Somam-se a ela a competência narrativa e o letramento no vocabulário do campo, adquirido por formação [64]. As expectativas e os objetivos são registrados nas palavras da pessoa; o corpo é nomeado em linguagem anatômica e funcional, nos termos que ela adota.

As Subjetividades narrativas antecedem a história clínica, já que o sentido que a pessoa atribui à hormonização orienta as etapas seguintes. Pergunta-se o que ela já sabe, como percebe os riscos e se cada efeito descrito lhe parece desejado, indiferente ou indesejado. Quando há uso anterior de hormônios, o relato de produtos, doses e fontes conta como informação clínica e como saber acumulado.

Na Objetividade situada, a história de saúde e os exames são interpretados no contexto de vida da pessoa. A escolha do fármaco, da via e da dose depende dos hormônios em uso ou já usados, do tabagismo e da história pessoal e familiar de tromboembolismo. Pesam também as condições cardiovasculares e hepáticas, as neoplasias sensíveis a hormônios, a apneia do sono, a possibilidade de gestação e os planos reprodutivos.

Os exames iniciais fixam os valores anteriores ao uso de hormônios, que servem de comparação aos resultados seguintes, além de permitirem o rastreamento de outras condições de saúde. Quando se considera a espironolactona, solicitam-se potássio e creatinina, porque a hipercalemia associada ao fármaco depende da função renal. Com a ciproterona, que eleva a prolactina e suprime o LH, colhem-se as duas dosagens, cujos valores iniciais servem de referência para ler essa resposta. Em ambos os casos, a coleta antecede a escolha do antiandrogênio. O teste de gravidez antes da testosterona, o rastreamento de infecções sexualmente transmissíveis e a densitometria óssea completam a avaliação, conforme os fatores de risco [1,2,4].

EXAME	FINALIDADE	REPETIÇÃO
Hemograma	O hematócrito sobe com a testosterona [28] e cai com o estradiol [31,41]; o valor inicial separa o efeito hormonal de alteração anterior.	Em todos os retornos; as diretrizes o indicam para quem usa testosterona [1,2].
AST e ALT	Identificam condição hepática anterior; a lesão hepática atribuível aos hormônios é muito rara [42,43].	Anualmente, com os exames de saúde geral.
Creatinina, com potássio quando se considera a espironolactona	A hipercalemia ocorreu em 2,5% dos adultos em uso de espironolactona e foi rara em adolescentes [44,45]; a creatinina sobe cerca de 0,15 mg/dL em um ano de testosterona, pela massa magra [46].	Com espironolactona, a cada três meses no primeiro ano e, depois, anualmente [2]; sem ela, anualmente, com os exames de saúde geral.
Prolactina com LH, quando se considera a ciproterona	A prolactina eleva-se com a ciproterona [47,48] e não com a espironolactona [49]; o LH acompanha a supressão do eixo gonadal [50].	Com ciproterona, anualmente, com os exames de saúde geral, e diante de sintomas; a diretriz recomenda monitorar a prolactina em quem usa estrogênio [2]. Sem ela, conforme sintomas [1,49].
Colesterol total e frações, glicemia de jejum e hemoglobina glicada	A testosterona eleva triglicerídeos e LDL e reduz HDL, e o estrogênio oral pode elevar triglicerídeos [52]; os três exames compõem a estimativa de risco cardiovascular [11].	Anualmente, com os exames de saúde geral [2,11].

EXAME	FINALIDADE	REPETIÇÃO
Testosterona total e estradiol	O valor inicial permite aferir a supressão do hormônio endógeno e o alcance da faixa pretendida [1,2].	Em todos os retornos, a testosterona total em todas as pessoas e o estradiol nas pessoas transfemininas [1,2]; o estradiol de quem usa testosterona, uma vez por ano.
TSH	Hipotireoidismo, outros fármacos e macroprolactina causam ou simulam hiperprolactinemia e exigem exclusão antes de atribuí-la aos hormônios [56]; o estrogênio oral aumenta a necessidade de levotiroxina [57].	Anualmente, com os exames de saúde geral, para quem usa estradiol, e diante de prolactina elevada [56].

A Avaliação compartilhada reúne o que a pessoa trouxe e o que a equipe sabe. Começa na primeira consulta e se completa no retorno, quando os resultados dos exames são lidos com ela. A equipe desfaz ambiguidades e oferece informação técnica atualizada sobre o tempo e o limite de cada efeito [1,10], bem como sobre o que permanece após a interrupção. Quanto aos riscos, interessa a distância entre o que se sabe e o que apenas se supõe. A percepção de risco da pessoa, mais ou menos cautelosa do que a evidência, entra como dado da decisão.

A Pactuação do projeto singular de hormonização ocorre no retorno, 15 a 30 dias depois, intervalo destinado aos exames, e se conclui com a prescrição do esquema. Convém documentar, no termo de consentimento livre e esclarecido, a informação prestada sobre efeitos, riscos, fertilidade e alternativas [59]. Em serviço australiano de atenção primária que adota o modelo de decisão informada, a mediana até o início foi de 0,9 mês, com satisfação elevada das pessoas atendidas [61].

05 Hormonização transfeminina

RECOMENDAÇÕES

Iniciar com valerato de estradiol sublingual, 2 mg a cada 12 horas.
Estudos farmacocinéticos pequenos [13,14] e estudo piloto prospectivo [41], todos com estradiol micronizado, o que torna indireta a evidência para o valerato.
Condicional
⊕◯◯◯
certeza muito baixa

Preferir a via transdérmica acima dos 45 anos, após tromboembolismo ou diante de outros fatores de risco trombótico.
Caso-controle aninhado em mulheres cis em reposição hormonal [16], com evidência indireta para pessoas transfemininas; recomendação das diretrizes [1].
Forte
⊕⊕◯◯
certeza baixa

Dosar o estradiol duas horas após a dose e ajustar pela satisfação da pessoa, com a faixa de 100 a 300 pg/mL como referência.
Experiência do serviço e referência fisiológica da menacme [66]; não há estudos de desfecho.
BP
Boa prática

Quando a pessoa deseja reduzir a testosterona, usar a ciproterona em 10 a 12,5 mg ao dia.
Coorte prospectiva multicêntrica, em que 10 mg reduziram a testosterona como as doses maiores [19]; coortes em que o risco de meningioma cresce com a dose [20,21].
Forte
⊕⊕◯◯
certeza baixa

Reduzir a ciproterona de 50 ou 25 mg ao dia em direção a 10 a 12,5 mg, conforme a segurança da pessoa.
Coorte prospectiva multicêntrica com doses de 10 a 100 mg [19]; sem estudos sobre o ritmo da redução.
Condicional · ⊕⊕◯◯ certeza baixa

Usar a espironolactona, em 100 a 300 mg ao dia, como alternativa à ciproterona.
Coorte retrospectiva comparativa com a ciproterona [18].
Condicional · ⊕⊕◯◯ certeza baixa

Manter o enantato de estradiol com algestona acetofenida a cada três semanas quando a pessoa o prefere, respeitadas as contraindicações.
Estudo retrospectivo de níveis hormonais e satisfação [67], sem dados sobre eventos vasculares.
Condicional · ⊕◯◯◯ certeza muito baixa

Não prescrever etinilestradiol, estrogênios conjugados, bicalutamida, inibidores da 5α-redutase nem progestagênios para crescimento das mamas.
Estudos observacionais reunidos nas diretrizes [1,4].
Forte · ⊕⊕◯◯ certeza baixa

O esquema inicial é o valerato de estradiol sublingual, 2 mg a cada 12 horas, dentro da faixa de 2 a 6 mg ao dia descrita para as vias oral e sublingual [1,12]. A via sublingual evita parte da primeira passagem hepática e produz picos séricos mais altos do que a oral [13]: com 1 mg, 144 pg/mL em uma hora, contra 35 pg/mL em oito horas [14]. Esse perfil atende à demanda frequente por níveis mais altos de estradiol, que, sem resposta, leva ao uso paralelo de contraceptivos.

Em seis meses de comparação, o estradiol sublingual isolado produziu mudanças corporais semelhantes às do estradiol oral associado à ciproterona [41]. Esse estudo e os de farmacocinética usaram estradiol micronizado; a extrapolação ao valerato considera que ele contém cerca de 76% de estradiol em massa. Quanto à segurança, nenhum estudo da via sublingual mediu tromboembolismo [13,14,15]. A estrona, em uso contínuo, fica mais alta com ela do que com as vias transdérmica e injetável [15]. A menor frequência de eventos foi observada com a via transdérmica em mulheres cis em reposição hormonal [16]. Por isso, a via transdérmica é a preferida acima dos 45 anos, após tromboembolismo ou diante de outros fatores de risco trombótico, em adesivo de 0,025 a 0,2 mg ao dia ou em gel [1].

Convém dosar o estradiol cerca de duas horas após a primeira dose da manhã, momento do nível máximo, anotando no pedido o intervalo entre a dose e a coleta. A faixa de 100 a 300 pg/mL, que serve de referência, aproxima-se do estradiol produzido pelo ovário na menacme, cuja mediana é de 939 pmol/L (cerca de 256 pg/mL) na véspera do pico de LH [66]. Abaixo dela, as pessoas transfemininas relatam insatisfação com a lentidão das mudanças corporais e sinais de hipoestrogenismo, como humor deprimido, insônia e fogachos.

ESTRADIOL DUAS HORAS APÓS A DOSE	PROPOSTA
100 a 300 pg/mL	Manter o esquema quando a pessoa está satisfeita; usar a faixa para delimitar os ajustes que ela solicitar.
Abaixo de 100 pg/mL	Considerar o aumento para 6 mg ao dia, em três doses.
Acima de 300 pg/mL	Repetir a dosagem antes da dose seguinte e considerar a redução da dose diária em 2 mg, com a concordância da pessoa.

Um valor alto duas horas após a dose não equivale a exposição alta ao longo do dia: a via sublingual produz pico em uma a duas horas e queda rápida [14]. A dose diária que gerou mediana de 469 pg/mL aos 90 minutos resultou em 56 pg/mL na avaliação de seis meses [41]. Antes de reduzir a dose, repete-se a dosagem imediatamente antes da tomada seguinte.

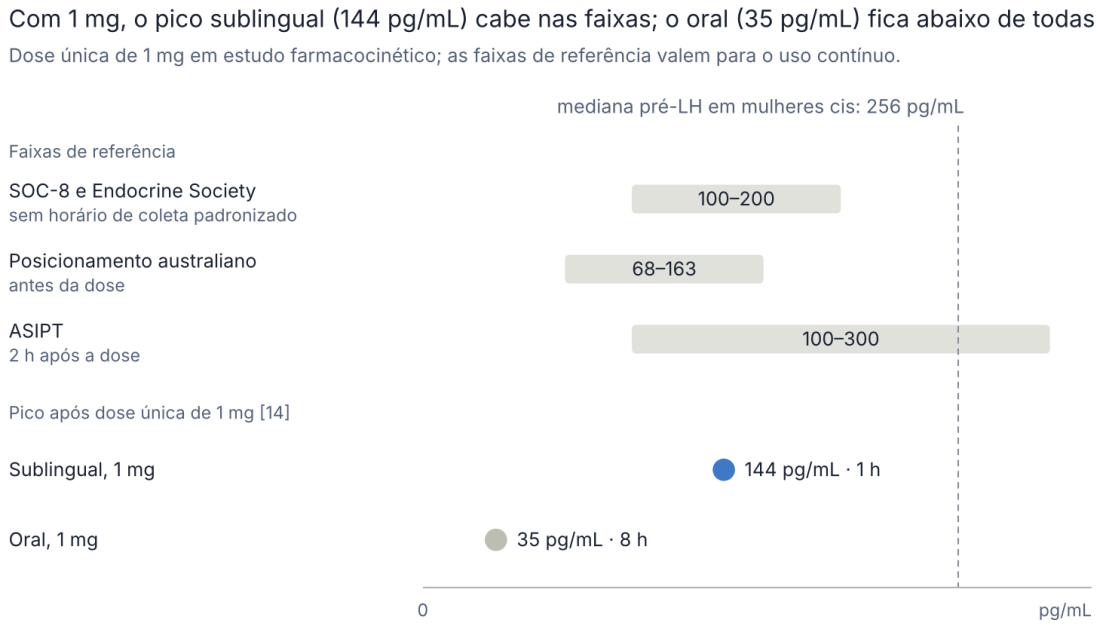


Figura 1. Estradiol sérico: faixas de referência e picos de dose única de 1 mg por via. Faixas: SOC-8 [1], Endocrine Society [2], posicionamento australiano [4] e ASIPT; picos: Doll [14]; mediana pré-LH: [66]. Valores publicados, sem curva interpolada.

O antiandrogênio entra no esquema quando a redução da testosterona faz parte dos objetivos da pessoa. A ciproterona é a preferida, em 10 a 12,5 mg ao dia [1,4]: a dose de 10 mg reduz a testosterona tanto quanto as de 25, 50 ou 100 mg, com menor elevação de prolactina [19]. Pesa também o risco de meningioma, que cresce com a dose e com o tempo de uso [20,21]. Prolactina elevada nos exames iniciais desaconselha o fármaco até a investigação [2]. A espironolactona, em 100 a 300 mg ao dia [1,2], reduz menos a testosterona [18] e pode elevar o potássio [44], motivo para evitá-la diante de potássio elevado ou de função renal reduzida [2]. Quando nenhuma das duas pode ser usada, resta o agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), em 3,75 a 7,5 mg ao mês, que reduz gonadotrofinas e testosterona em grau equivalente ao da ciproterona [1,50].

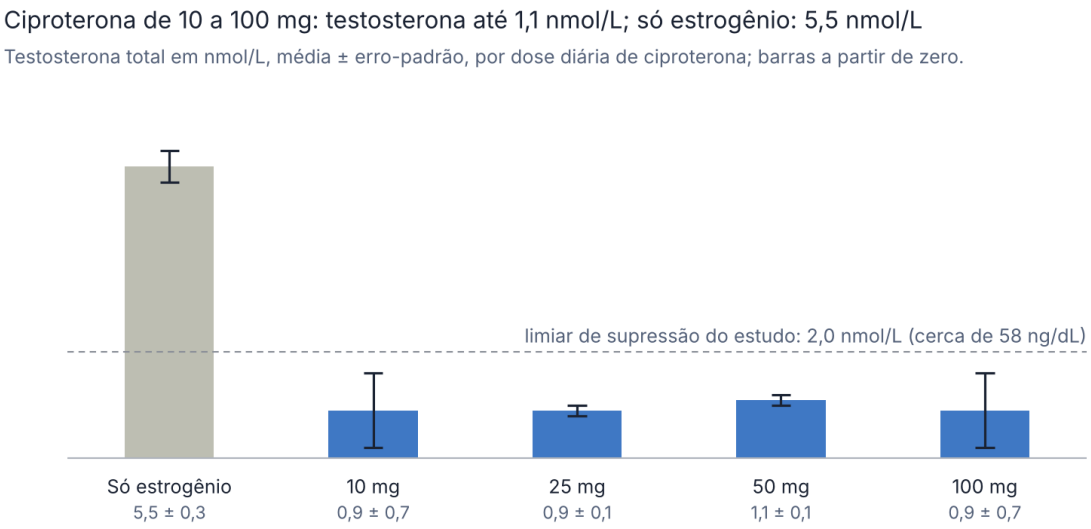


Figura 2. Testosterona total por dose diária de ciproterona em pessoas transfemininas em uso de estrogênio, coorte ENIGI [19]; média ± erro-padrão. O limiar de supressão de 2 nmol/L é o do estudo [19], e as diretrizes adotam 50 ng/dL [1,2].

Testosterona abaixo de 50 ng/dL indica supressão máxima [1,2], limite farmacológico que não precisa coincidir com a meta. O grau de supressão desejado se define pela escuta das motivações e dos objetivos, podendo mudar com a vivência dos efeitos.

Outras vias são admitidas quando a pessoa as prefere: a oral, em 2 a 6 mg ao dia, ou a intramuscular, com valerato ou cipionato em 5 a 30 mg a cada duas semanas [1,2]. Etinilestradiol e estrogênios conjugados ficam fora do esquema pelo risco trombótico; a bicalutamida, por relatos de hepatotoxicidade [1,4]. Sem benefício demonstrado, tampouco se justificam os inibidores da 5α-redutase e os progestagênios para crescimento das mamas [1,4].

Entre os esquemas não prescritos, o enantato de estradiol com algestona acetofenida, injetável, a cada três semanas, pode ser mantido por quem o prefere. Recomenda-se considerá-lo seguro, respeitadas as contraindicações conhecidas; serviços brasileiros o descreveram como alternativa de baixo custo, sustentada pela longa experiência da comunidade [67]. Já a ciproterona em 50 ou 25 mg ao dia pede redução em direção a 10 a 12,5 mg, conforme a segurança da pessoa, faixa que preserva a supressão da testosterona [19].

O tempo e o limite das mudanças corporais integram a informação anterior ao início. A voz não se modifica com o estradiol. Em dois anos de uso, menos de 20% das pessoas alcançam os estágios 4 ou 5 de Tanner das mamas [1]; o desenvolvimento mamário obtido tende a permanecer após a interrupção.

MUDANÇA DESCRITA [2]	INÍCIO	MÁXIMO
Diminuição da libido e das ereções espontâneas	1 a 3 meses	3 a 6 meses
Redistribuição da gordura corporal	3 a 6 meses	2 a 3 anos
Diminuição de massa e força muscular	3 a 6 meses	1 a 2 anos
Pele mais fina e menos oleosa	3 a 6 meses	Desconhecido
Crescimento das mamas	3 a 6 meses	2 a 3 anos
Diminuição do volume testicular	3 a 6 meses	2 a 3 anos
Diminuição dos pelos terminais	6 a 12 meses	Mais de 3 anos

06 Hormonização transmasculina

RECOMENDAÇÕES

Aplicar undecilato de testosterona, 1.000 mg por via intramuscular, com segunda dose aos 45 dias e manutenção a cada 90 dias.

Estudos farmacocinéticos em homens cis com hipogonadismo [23,68]; coortes de pessoas em uso de testosterona [25,26].

Forte ⊕⊕◯◯ certeza baixa

Individualizar o intervalo de manutenção entre 60 e 120 dias pela dosagem sérica.

Coorte retrospectiva em que o intervalo foi ajustado individualmente [65].

Condicional ⊕⊕◯◯ certeza baixa

Colher a testosterona total imediatamente antes da aplicação seguinte (vale) ou no pico sérico, entre o 7º e o 14º dia após a aplicação; interpretar o vale por valores acima de 400 ng/dL e o pico pela faixa de 800 a 1.200 ng/dL.

O vale é o momento indicado para o undecilato pelas diretrizes [1,2,30]. O pico ocorre entre o fim da primeira semana e a segunda semana [24,55], e a faixa de 800 a 1.200 ng/dL é a do serviço, dentro da variação do pico no equilíbrio, de 923 ± 337 ng/dL [24,68].

BP Boa prática

Diante de hematócrito acima de 50%, confirmar o resultado, investigar causas e reduzir a exposição; acima de 54%, interromper a testosterona até a queda.

Coorte de 1.073 pessoas em uso de testosterona [28]; coorte comparativa de formulações [29]; diretriz de hipogonadismo [30].

Forte ⊕⊕◯◯ certeza baixa

Dosar o LH e considerar a densitometria óssea quando o estradiol está baixo em quem usa testosterona.

Diretriz da Endocrine Society [2].

BP Boa prática

Oferecer minoxidil, tópico a 5% ou oral em dose baixa, a quem deseja conter a queda de cabelo.

Ensaio randomizado com minoxidil sublingual [91]; revisões [87,88].

Condicional ⊕⊕◯◯ certeza baixa

Considerar a finasterida, 1 mg ao dia, por decisão informada sobre a redução da di-hidrotestosterona.

Série retrospectiva [89]; série de casos [90].

Condicional ⊕◯◯◯ certeza muito baixa

A maioria das pessoas precisa de um único fármaco [22]: o undecilato de testosterona, 1.000 mg por via intramuscular, com que o esquema começa. A segunda aplicação, aos 45 dias, funciona como dose de ataque. Sem ela, o equilíbrio exige até três aplicações, cerca de nove meses, ao passo que duas doses separadas por seis semanas já sustentam um vale de 14,1 ± 4,5 nmol/L (407 ± 130 ng/dL) em homens cis com hipogonadismo [23]. Antecipam-se assim mudanças como a interrupção da menstruação e a voz mais grave, antes de o intervalo passar a 90 dias. Convém que a aplicação seja glútea, profunda e lenta, seguida de observação, porque a microembolia oleosa pulmonar pode causar tosse e mal-estar imediatos, incomuns e autolimitados [27].

Os valores de referência da testosterona derivam de homens cis, cujos níveis variam pouco ao longo de 90 dias; o undecilato produz o oposto, uma curva de pico e declínio. O máximo sérico ocorre entre o fim da primeira semana, com o óleo de semente de chá [55], e a segunda semana após a primeira injeção, com o óleo de rícino [24]. No equilíbrio, após a 13ª aplicação, o pico foi de 32,0 ± 11,7 nmol/L (923 ± 337 ng/dL), com meia-vida terminal de 70,2 ± 21,1 dias [24,68]. Após dose única de 1.000 mg em óleo de rícino, a meia-vida havia sido de 33,9 ± 4,9 dias [54]. Com injeções a cada 12 semanas, os vales médios ficaram entre 14,9 ± 5,2 e 16,5 ± 8,0 nmol/L (430 a 476 ng/dL) [23]. Um resultado isolado só se interpreta pelo momento da coleta em relação à aplicação, de modo que o intervalo de manutenção também pede individualização.

Para saber se a testosterona se mantém acima de 400 ng/dL até o fim do intervalo, colhe-se o vale, imediatamente antes da aplicação seguinte, momento que as diretrizes indicam para o undecilato [1,2,30]. A exposição máxima, que o hematócrito limita, aparece no pico sérico, entre o 7º e o 14º dia após a aplicação [24,55].

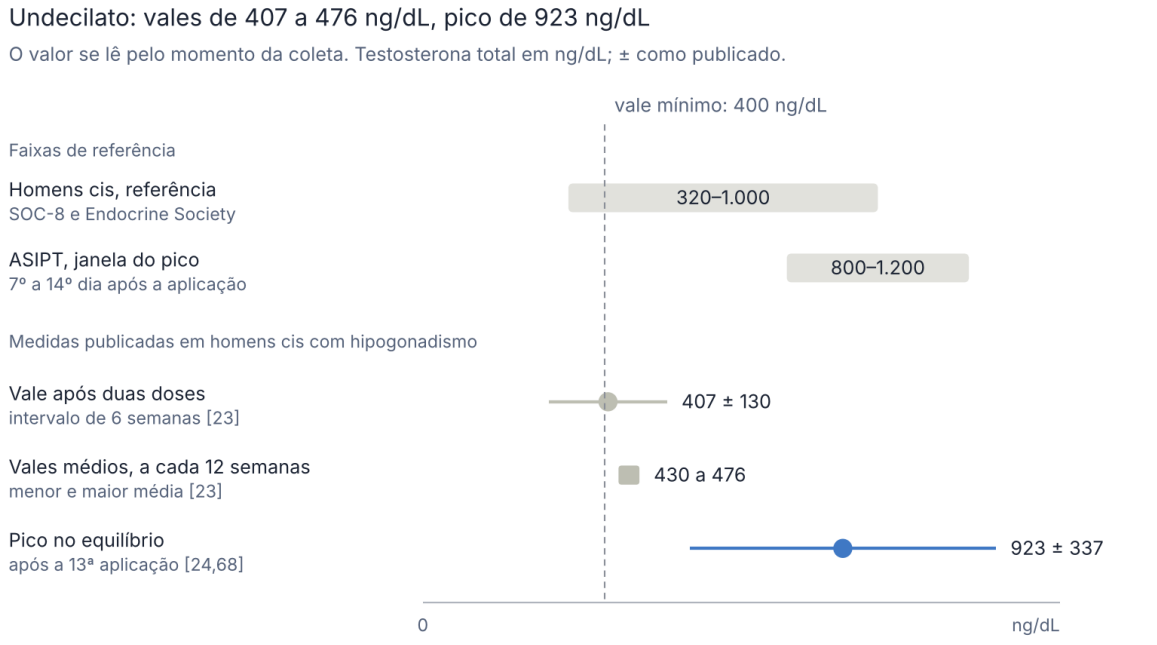


Figura 3. Testosterona total com undecilato de testosterona intramuscular em homens cis com hipogonadismo: vale após duas doses e vales médios com injeções a cada 12 semanas [23]; pico no equilíbrio [24,68]; faixas de referência [1,2] e do ASIPT. Valores originais em nmol/L, convertidos a 28,84 ng/dL por nmol/L; sem curva interpolada.

MOMENTO DA COLETA	TESTOSTERONA TOTAL	PROPOSTA
Pico, 7 a 14 dias após a aplicação	800 a 1.200 ng/dL	Manter o intervalo de 90 dias ou o já em uso; entre 1.000 e 1.200 ng/dL, enquanto o hematócrito não passar de 50%.
Pico	Abaixo de 800 ng/dL	Dosar o vale, imediatamente antes da aplicação seguinte; abaixo de 400 ng/dL, encurtar o intervalo.
Pico	Acima de 1.200 ng/dL	Planejar o prolongamento do intervalo, desde que o vale seguinte permaneça acima de 400 ng/dL.
Vale, imediatamente antes da aplicação seguinte	400 ng/dL ou mais	Manter o intervalo, enquanto o hematócrito não passar de 50%.
Vale	Abaixo de 400 ng/dL	Encurtar o intervalo; entre 288 e 400 ng/dL, decide a satisfação da pessoa [1,2,4].

Essas faixas flexibilizam os valores da Endocrine Society porque homens trans, pessoas transmasculinas e pessoas não binárias esperam intensidades e velocidades diferentes das sensações produzidas pela testosterona. Embora 1.000 mg a cada 12 semanas mantenham a testosterona na faixa de referência de homens cis [25,26], o ajuste individual deixou 70% das pessoas entre 10 e 14 semanas. Outros 23% precisaram de mais tempo e 7%, de menos [65].

O hematócrito limita essa flexibilização, já que a eritrocitose é a alteração laboratorial mais frequente com a testosterona. Um resultado acima de 50%, limiar adotado a partir do intervalo de referência de homens cis [1,4], leva à confirmação do exame e à busca de causas, como tabagismo, apneia do sono ou doença pulmonar. Só depois disso se considera o prolongamento do intervalo ou a troca da formulação por gel, com o qual a eritrocitose é menos frequente [4,29]. Acima de 54%, a testosterona deve ser interrompida até a queda do hematócrito, retomando-se com menor exposição [30].

Com a interrupção da menstruação, o estradiol de quem usa testosterona passa a provir da aromatização periférica do androgênio, permanecendo em geral na faixa de referência de homens cis [51]. Abaixo dela, o hipoestrogenismo pode repercutir sobre o osso, os lipídios e o risco cardiovascular. Isso justifica acompanhar o estradiol: diante de resultado baixo, dosa-se o LH e considera-se a densitometria, pois LH na faixa de referência indica dose de esteroide sexual suficiente para preservar o osso [2].

Cipionato e enantato de testosterona, em 50 a 100 mg por semana ou 100 a 200 mg a cada duas semanas, são a alternativa quando o undecilato não atende. A dosagem passa então ao meio do intervalo, com meta de 400 a 700 ng/dL, ou ao pico e ao vale. O gel, em 50 a 100 mg ao dia, é a primeira escolha quando o hematócrito se eleva com a formulação injetável [1,2]. Efeitos mais lentos ou menos intensos, quando buscados, admitem as mesmas formulações, com exposição menor e meta sérica ajustada a esse objetivo [5]. Em qualquer formulação, os tempos de início e de máximo de cada efeito são informados antes da primeira aplicação.

MUDANÇA DESCRITA [2]	INÍCIO	MÁXIMO
Pele mais oleosa e acne	1 a 6 meses	1 a 2 anos
Redistribuição da gordura corporal	1 a 6 meses	2 a 5 anos
Interrupção da menstruação	1 a 6 meses	—
Crescimento do clitóris	1 a 6 meses	1 a 2 anos
Afinamento e ressecamento da mucosa vaginal	1 a 6 meses	1 a 2 anos
Crescimento de pelos faciais e corporais	6 a 12 meses	4 a 5 anos
Aumento de massa e força muscular	6 a 12 meses	2 a 5 anos
Voz mais grave	6 a 12 meses	1 a 2 anos
Queda de cabelo de padrão androgenético	6 a 12 meses	Variável

Parte das mudanças esperadas permanece após a interrupção, como a voz mais grave, o crescimento do clitóris, o aumento dos pelos faciais e corporais e a queda de cabelo.

Entre essas mudanças, a queda de cabelo de padrão androgenético é das mais frequentes: as revisões estimam 32,1% a 63,3%, com cerca de 31% de formas moderadas a graves [88]. Uma série espanhola situou o início, em média, 3,25 anos após o começo da testosterona [89]. Há quem a receba como parte da masculinização e quem deseje evitá-la.

A quem deseja contê-la, a primeira oferta é o minoxidil tópico a 5%, que não interfere na ação androgênica; a via oral, em 2,5 mg ao dia, é a segunda linha [87]. Em ensaio randomizado com 46 pessoas em uso de testosterona, o minoxidil sublingual de 1,35 mg duas vezes ao dia aumentou a contagem de fios na região frontal em 15,7 fios/cm² em relação ao placebo, em 24 semanas, sem reduzir a testosterona [91]. A finasterida, 1 mg ao dia, tem evidência mais frágil: dez homens trans melhoraram um grau na escala de Norwood-Hamilton após 5,5 meses em média [89]. Em série de três casos, com 0,2 mg seguidos de 1 mg ao dia, foi descrita como segura e eficaz [90]. Por inibir a conversão da testosterona em di-hidrotestosterona, que participa do crescimento dos pelos faciais e do clitóris, a finasterida pode atenuar essas mudanças, possibilidade a discutir antes da prescrição. A revisão mais recente descreve impacto mínimo sobre a barba [88].

07 Acompanhamento

RECOMENDAÇÕES

Iniciar cada retorno pela satisfação da pessoa com cada mudança vivida e pelos objetivos atuais, antes da leitura dos exames.

BP
Boa prática

Estudos que adotam a satisfação como desfecho [61,67]; diretrizes que reconhecem objetivos individuais e mutáveis [1,5].

Agendar retornos a cada três meses no primeiro ano e a cada mudança de dose; depois da estabilização, uma a duas vezes por ano.

BP
Boa prática

Consenso de diretrizes [1,2].

Colher, em cada retorno, testosterona total e hemograma e, em pessoas transfemininas, estradiol; com espironolactona, somar potássio com creatinina.

Tabelas de monitoramento do SOC-8 [1] e da Endocrine Society [2]; o hemograma de pessoas transfemininas é conduta do serviço.

BP
Boa prática

Repetir uma vez por ano AST, ALT, creatinina, colesterol total e frações, glicemia de jejum e hemoglobina glicada, somando prolactina com LH em quem usa ciproterona, TSH em quem usa estradiol e estradiol em quem usa testosterona.

Conduta do serviço. As coortes não sustentam a monitorização hepática de rotina [42,43], e a Endocrine Society recomenda monitorar lipídios e prolactina [2]; as referências sobre o TSH [56,57] justificam o exame, não a periodicidade.

BP
Boa prática

Manter a hormonização no período perioperatório.

Estudos observacionais reunidos no SOC-8 [1].

Condicional
⊕⊕◯◯
certeza baixa

Cada retorno começa pela satisfação com as mudanças vividas e pelos objetivos atuais, que podem ter mudado desde a consulta anterior; os exames são lidos depois, como margem de segurança dos ajustes. Peso e pressão arterial também são medidos, pois a testosterona pode elevá-los entre o segundo e o quarto mês [1,2].

Em cada retorno, colhem-se a testosterona total, o hemograma e, em pessoas transfemininas, o estradiol; para quem usa espironolactona, acrescentam-se potássio e creatinina, que passam a anuais depois do primeiro ano [2]. Os exames de saúde geral (AST, ALT, creatinina, colesterol total e frações, glicemia de jejum e hemoglobina glicada) repetem-se uma vez por ano. Somam-se a eles a prolactina e o LH de quem usa ciproterona, o TSH de quem usa estradiol e o estradiol de quem usa testosterona, além do que o contexto e as demandas trazidas à consulta indicarem. Com o uso estável, hemoglobina, hematócrito e creatinina aproximam-se dos intervalos de referência correspondentes ao hormônio em uso, pelos quais se leem os resultados [31,53].

MOMENTO (D, DIAS DESDE A PRIMEIRA CONSULTA; H, DIAS DE HORMONIZAÇÃO)	HORMONIZAÇÃO TRANSFEMININA	HORMONIZAÇÃO TRANSMASCULINA
D0	Primeira consulta e exames iniciais.	Primeira consulta e exames iniciais.
D15 a D30 (H0)	Retorno com os exames e início do estradiol, com ou sem antiandrogênio.	Retorno com os exames e primeira aplicação.
H45	—	Segunda aplicação, como dose de ataque.
H52 a H59	—	Testosterona total no pico sérico, de 7 a 14 dias após a segunda aplicação, quando é preciso estimar o intervalo de manutenção.
H90, H180, H270 e H360	Retornos trimestrais: testosterona total, hemograma e estradiol duas horas após a dose; com espironolactona, potássio com creatinina.	—

MOMENTO (D, DIAS DESDE A PRIMEIRA CONSULTA; H, DIAS DE HORMONIZAÇÃO)	HORMONIZAÇÃO TRANSFEMININA	HORMONIZAÇÃO TRANSMASCULINA
H135, H225 e H315	—	Retornos na data de cada aplicação, se mantido o intervalo de 90 dias: testosterona total imediatamente antes da aplicação (vale) e hemograma.
A cada 12 meses	Exames de saúde geral, com prolactina e LH de quem usa ciproterona e TSH.	Exames de saúde geral, com estradiol.
Após mudança de dose	Retorno com testosterona total, hemograma e estradiol.	Retorno na data da aplicação seguinte, com testosterona total no vale e hemograma.

Internações e cirurgias não exigem interromper a hormonização, porque suspendê-la por uma a quatro semanas não reduz o tromboembolismo [1]. O uso de antirretrovirais tampouco a impede, desde que verificadas as interações [1]. Depois da gonadectomia, o antiandrogênio perde a função, mas o estradiol ou a testosterona seguem indicados de forma contínua, pela proteção óssea [1,2].

08 Pausa, redução e suspensão

RECOMENDAÇÕES

Não propor pausa, redução ou suspensão por idade ou por tempo de uso; rever a dose e a via com a pessoa a cada mudança de risco.
Diretrizes sem recomendação de suspensão [1,2]; revisão sobre envelhecimento [84].
BP
Boa prática

Reduzir a exposição ou pausar o fármaco diante de risco identificado: hematócrito acima de 54%, suspeita de tromboembolismo ou, com a ciproterona, suspeita de meningioma.
Diretrizes [1,2,30]; estudos observacionais [20,21,28].
Condicional
⊕◯◯◯
certeza muito baixa

Após gonadectomia, manter o estradiol ou a testosterona; se a pessoa decide suspender, informar a perda óssea esperada e oferecer densitometria.
Estudo transversal [85]; coorte longitudinal [86]; diretriz da Endocrine Society [2].
Condicional
⊕⊕◯◯
certeza baixa

Acolher a decisão de pausar ou suspender, informar o que regride e o que permanece e manter o acompanhamento.
Fundamentos éticos e jurídicos da decisão informada [59,60,62].
BP
Boa prática

Reduzir a dose ou pausar o fármaco é resposta parcial ou temporária a um risco identificado; suspender em definitivo, quando acontece, é escolha da pessoa. Nem a idade nem o tempo de uso fundamentam qualquer das três condutas: nenhuma diretriz prevê a suspensão da hormonização por esses critérios [1,2]. A revisão dedicada ao envelhecimento registra que as orientações disponíveis derivam de populações jovens, sem ajuste definido para pessoas mais velhas [84].

A favor da suspensão há apenas inferência, sem estudo que demonstre benefício de longo prazo: menor exposição reduziria o risco trombótico com o estradiol e a eritrocitose com a testosterona. A troca de via, a redução da dose e o controle de outros fatores diminuem esses mesmos riscos sem retirar o hormônio. O custo, ao contrário, está medido em quem não tem gônadas: ao suspender, fica sem fonte de esteroide sexual. Entre 57 mulheres trans avaliadas ao menos dois anos após a cirurgia, 40% tinham baixa massa óssea, associada a estradiol mais baixo (mediana de 21 contra 63 pg/mL) e a baixa adesão ao estradiol (83% contra 29%) [85]. Em pessoas em uso de testosterona, a densidade óssea só diminuiu em cinco anos entre as que haviam feito ooforectomia [86]. A diretriz indica a densitometria a quem suspende os hormônios após a gonadectomia [2]. Com as gônadas preservadas, a suspensão devolve a produção endógena, com regressão de parte das mudanças.

Acolhe-se a decisão de pausar ou suspender sem exigir justificativa e mantém-se o acompanhamento, de modo que uma eventual retomada não dependa de novo percurso de acesso.

09 Riscos teóricos, evidência e contradições

Parte dos riscos da hormonização foi medida em estudos de desfecho com pessoas trans em uso de hormônios; outra parte se infere do mecanismo ou se extrapola de outras populações e de outros hormônios. Para que a pessoa possa pesar cada risco, a informação separa o fundamento teórico da evidência direta. Toda razão relativa vem acompanhada da frequência absoluta, quando conhecida, e do intervalo de confiança de 95% (IC 95%), que indica a precisão da estimativa.

RISCO	FUNDAMENTO TEÓRICO	EVIDÊNCIA DIRETA	CONTRADIÇÕES E LIMITES
Tromboembolismo venoso com estradiol	Extrapolação de mulheres cis em reposição hormonal, em quem o risco varia com a via e a formulação [16]; a via oral submete o estrogênio à primeira passagem hepática [13].	Coorte de Amsterdã: 73 eventos em 2.517 pessoas, cerca de três por mil pessoas-ano, com razão de incidência padronizada (SIR) de 5,52 (IC 95% 4,36–6,90) em relação a mulheres cis e de 4,55 (IC 95% 3,59–5,69) em relação a homens cis [33]; coorte norte-americana com diferença semelhante, crescente com o tempo de uso [17]. Em mulheres cis, razão de chances (OR) de 1,58 (IC 95% 1,52–1,64) com estrogênio oral e de 0,93 (IC 95% 0,87–1,01) com a via transdérmica [16]. Certeza ⊕⊕◯◯.	O excesso se mantém na análise que exclui quem iniciou antes de 2001, quando o etinilestradiol foi substituído por estrogênios naturais [33]. A vantagem da via transdérmica vem de mulheres cis, sem comparação direta em pessoas transfemininas, e os estudos das vias sublingual e injetável [13,14,15] não mediram tromboembolismo.
Acidente vascular cerebral (AVC) e infarto do miocárdio com estradiol	Efeito do estrogênio oral sobre os triglicerídeos [52] e risco cardiovascular de origem multifatorial [11].	Coorte de Amsterdã, em relação a mulheres cis: SIR de 2,42 (IC 95% 1,65–3,42) para AVC e de 2,64 (IC 95% 1,81–3,72) para infarto, com 29 AVC e 30 infartos em pessoas transfemininas [33]. Certeza ⊕◯◯◯.	Em relação a homens cis, o infarto não difere (SIR 0,79; IC 95% 0,54–1,11), e a conclusão muda com o grupo de comparação [33]. O número pequeno de eventos limita a precisão e a análise por via ou dose.

RISCO	FUNDAMENTO TEÓRICO	EVIDÊNCIA DIRETA	CONTRADIÇÕES E LIMITES
Eventos cardiovasculares com testosterona	A testosterona reduz o HDL e pode elevar LDL, triglicerídeos e pressão arterial [52]; extrapolação de homens cis com hipogonadismo [69].	Coorte de Amsterdã: infarto com SIR de 3,69 (IC 95% 1,94–6,42) em relação a mulheres cis e de 1,00 (IC 95% 0,53–1,74) em relação a homens cis, com 11 infartos em pessoas transmasculinas [33]. Ensaio com 5.246 homens cis de 45 a 80 anos, com hipogonadismo e risco cardiovascular elevado: eventos cardiovasculares maiores em 7,0% com gel de testosterona e em 7,3% com placebo, razão de risco (HR) de 0,96 (IC 95% 0,78–1,17) [69]. Certeza ⊕○○○.	O sentido muda com o comparador: risco maior que o de mulheres cis e igual ao de homens cis [33]. O ensaio não mostrou aumento dos eventos maiores, e a testosterona se associou a mais fibrilação atrial, lesão renal aguda e embolia pulmonar [69]; a população do ensaio, com idade, hipogonadismo, formulação e meta sérica próprios, difere da de pessoas transmasculinas.
Câncer de mama	Extrapolação de mulheres cis na pós-menopausa em reposição com estrogênios conjugados, com ou sem progestagênio [70].	Em pessoas em uso de estradiol, incidência 46,7 vezes a de homens cis (IC 95% 27,2–75,4) e 0,3 vez a de mulheres cis (IC 95% 0,2–0,4); em pessoas em uso de testosterona, 0,2 vez a de mulheres cis (IC 95% 0,1–0,5) [34]. Em mulheres cis, estrogênios conjugados com acetato de medroxiprogesterona: HR de 1,28 (IC 95% 1,13–1,45); estrogênios conjugados isolados, em mulheres sem útero: HR de 0,78 (IC 95% 0,65–0,93) [70]. Certeza ⊕○○○.	A razão muda de sentido com o comparador. A extrapolação aponta para aumento ou para redução do risco conforme haja ou não progestagênio associado [70], e a transposição de mulheres na pós-menopausa, com outros hormônios e doses, é indireta.
Câncer de próstata	A privação androgênica reduziria o risco [71].	Seis cânceres em 2.281 pessoas transfemininas acompanhadas por mediana de 14 anos, com SIR de 0,20 (IC 95% 0,08–0,42) em relação a homens cis [71]. No sistema de saúde dos veteranos dos Estados Unidos, 155 pessoas transfemininas com câncer de próstata entre 2000 e 2022, 152 sem orquiectomia bilateral, com antígeno prostático específico (PSA) mediano de 6,8 ng/mL ao diagnóstico [72]. Certeza ⊕○○○.	A incidência menor que a de homens cis pode refletir a supressão androgênica ou menos rastreamento por PSA [72], e os casos diagnosticados em quem usava estrogênio tiveram graus de biópsia mais altos [72]. Com seis casos, a estimativa de incidência é imprecisa [71].
Meningioma e prolactinoma	Associação do meningioma com a ciproterona em dose alta, observada em mulheres cis [21], e elevação da prolactina com a ciproterona [47,48].	Em 253.777 mulheres francesas, ciproterona em dose cumulativa de 3 g ou mais nos seis primeiros meses: HR ajustada de 6,6 (IC 95% 4,0–11,1) para meningioma e de 21,7 (IC 95% 10,8–43,5) acima de 60 g, com queda do risco após a interrupção [21]. Na coorte de Amsterdã, meningiomas e prolactinomas foram mais frequentes em pessoas transfemininas e somatotrofinomas, em pessoas transmasculinas; todos os meningiomas ocorreram com ciproterona [20]. Certeza ⊕⊕○○ para dose alta e ⊕○○○ para 10 a 12,5 mg.	As estimativas vêm de doses altas em mulheres cis, e não há desfecho para 10 a 12,5 mg, dose escolhida porque mantém a supressão da testosterona [19]. A coorte de Amsterdã conclui que o rastreamento de rotina parece desnecessário, dada a raridade dos tumores [20], e a diretriz da Endocrine Society recomenda monitorar a prolactina [2].

RISCO	FUNDAMENTO TEÓRICO	EVIDÊNCIA DIRETA	CONTRADIÇÕES E LIMITES
Hipercalemia com espironolactona	Retenção de potássio por antagonismo da aldosterona, dependente da função renal [2].	Hipercalemia em 2,5% dos adultos em uso de espironolactona e rara em adolescentes, em coortes retrospectivas [44,45]. Certeza ⊕⊕◯◯.	A frequência baixa contrasta com a recomendação de monitorar o potássio [2].
Eritrocitose com testosterona	Os androgênios estimulam a eritropoese, e a diretriz de hipogonadismo adota limiares de hematócrito para ajustar a testosterona [30].	Hematócrito acima de 50% em 11% de 1.073 pessoas em uso de testosterona acompanhadas por até 20 anos, com maior elevação no primeiro ano e associação com o undecilato e com o tabaco [28]; menor frequência com o gel [4,29]. Certeza ⊕⊕◯◯.	Os limiares de 50% e 54% vêm de diretriz de hipogonadismo em homens cis [30], e os estudos de pessoas transmasculinas medem a prevalência da eritrocitose, sem eventos vasculares como desfecho, de modo que não estimam o risco trombótico de cada faixa de hematócrito [28,29].
Fratura	A baixa exposição a esteroides sexuais reduz a massa óssea [2].	Em pessoas com 50 anos ou mais, a fratura foi mais frequente com estradiol do que em homens cis da mesma idade (OR 1,90; IC 95% 1,32–2,74) e menos frequente com testosterona do que em homens cis (OR 0,57; IC 95% 0,35–0,94) [35]. Certeza ⊕◯◯◯.	O excesso com estradiol coexiste com a recomendação de manter o estradiol pela proteção óssea [1,2]. O comparador é o homem cis e, sem grupo de pessoas trans sem hormônio, a coorte não separa o efeito do hormônio de outros determinantes da massa óssea.
Endométrio e ovário com testosterona	A aromatização periférica da testosterona em estradiol poderia estimular o endométrio e o ovário, inclusive na amenorreia [51].	Em 94 pessoas após histerectomia, atividade endometrial persistente na amenorreia, predominantemente proliferativa, com uma hiperplasia complexa sem atipia e nenhum câncer [76]; em 81 pessoas, endométrio proliferativo em 40%, atrófico em 50% e pólipos em 11%, sem hiperplasia nem neoplasia, com achados semelhantes nas 60 com amenorreia pré-operatória [77]; em 85 pessoas após ooforectomia, cistos foliculares ou simples em 49,4%, ovários normais em 38,8% e policísticos em 5,9%, todos os espécimes benignos [82]. Certeza ⊕◯◯◯.	As séries divergem quanto ao predomínio do endométrio proliferativo [76] ou atrófico [77], e a amenorreia não distingue os dois; o estradiol sérico costuma permanecer na faixa de referência de homens cis [51]. São amostras cirúrgicas retrospectivas, de pessoas que optaram pela cirurgia, e a ausência de câncer em séries pequenas não exclui excesso de risco [76,77,82].
Lesão hepática	Metabolismo hepático dos esteroides sexuais e relatos de hepatotoxicidade com a bicalutamida [1,4].	Coortes longitudinais em que a lesão hepática atribuível aos hormônios foi muito rara [42,43] e sem diferença de enzimas hepáticas entre doses de ciproterona [19]. Certeza ⊕⊕◯◯.	Os relatos de hepatotoxicidade com a bicalutamida contrastam com a ausência de sinal nas coortes dos esquemas usuais, e a raridade do evento limita a estimativa de sua frequência [42,43].

Uma razão entre 0 e 1 indica efeito protetivo em relação ao grupo de comparação. A redução equivale a 1 menos a razão: 0,3 corresponde a risco 70% menor, e 0,57, a chance 43% menor. A proteção só deve ser afirmada quando o intervalo de confiança de 95% exclui o 1. Não é o caso das razões de 0,79 (IC 95% 0,54–1,11) para o infarto em pessoas em uso de estradiol, diante de homens cis [33], nem de 0,93 (IC 95% 0,87–1,01) para o tromboembolismo com a via transdérmica em mulheres cis [16].

Um mesmo desfecho muda de sentido com o comparador: o infarto em pessoas em uso de estradiol é mais frequente do que em mulheres cis e não difere do observado em homens cis. O câncer de mama também inverte a razão conforme o grupo de referência. A extrapolação de outras populações sustenta inferências opostas: o estrogênio com progestagênio elevou o câncer de mama em mulheres cis, ao passo que o estrogênio isolado o reduziu [70]. Em homens cis com hipogonadismo, a testosterona não aumentou os eventos cardiovasculares maiores, mas se associou a mais fibrilação atrial, lesão renal aguda e embolia pulmonar [69]. As estimativas obtidas em pessoas trans apoiam-se em poucos eventos, com intervalos largos, e em delineamentos que as comparam com populações cis, sem grupo de pessoas trans que não usam hormônios. As séries cirúrgicas do endométrio e do ovário, retrospectivas, partem de quem optou pela cirurgia.

10 Prevenção de agravos

RECOMENDAÇÕES

Informar cada risco pela frequência absoluta dos eventos, com a certeza da evidência e as contradições conhecidas. Coortes que fornecem essas frequências [17,33]; fundamentos éticos da decisão informada [59,60,62].	BP Boa prática
Escolher a via do estradiol pelo risco trombótico, apoiar a cessação do tabaco e estimar o risco cardiovascular. Coortes de serviços de saúde [17,33]; declaração científica da American Heart Association [11].	Forte ⊕⊕◯◯ certeza baixa
Informar, desde a primeira consulta, os sinais que pedem avaliação imediata e interromper o estrogênio na suspeita de tromboembolismo. Consenso de diretrizes [1,2].	BP Boa prática

Em coorte prospectiva multicêntrica, os esquemas com estradiol, ciproterona e testosterona mostraram-se seguros no curto prazo [32]. A prevenção se concentra em via, dose e tabaco, fatores modificáveis de que dependem os principais agravos: o tromboembolismo venoso com o estradiol e a eritrocitose com a testosterona.

Algumas condições de saúde podem agravar-se com os hormônios e exigem acompanhamento desde o início. Com a testosterona, são a hipertensão grave e a apneia do sono; com o estradiol, a hipertrigliceridemia e a colelitíase; com ambos, a doença arterial coronariana, a doença cerebrovascular e a neoplasia sensível a hormônios [1,2]. Desde a primeira consulta, a pessoa recebe a informação sobre os sinais que motivam avaliação imediata. Dor ou edema unilateral de per-

na, dispneia súbita e dor torácica sugerem tromboembolismo, o que impõe a interrupção do estrogênio até o esclarecimento. Cefaleia nova e persistente ou alteração visual, em quem usa ciproterona, justificam a neuroimagem.

11 Saúde reprodutiva

RECOMENDAÇÕES

Oferecer aconselhamento sobre preservação de gametas antes do início.
Séries pequenas, reunidas no SOC-8 [1].
Forte
⊕◯◯◯
certeza muito baixa

Oferecer contracepção a toda pessoa com útero e ovários cuja prática sexual possa resultar em gravidez, sem restrição de método pelo uso de testosterona.
Estudo transversal de 41 homens trans que gestaram [36]; estudo prospectivo de ovulação [97] e histologia ovariana [98] sob testosterona; recomendações de sociedades profissionais [37,38].
Forte
⊕⊕◯◯
certeza baixa

Apresentar entre as primeiras opções os métodos sem estrogênio, incluindo os de progestagênio com ação androgênica, e manter disponíveis os que contêm estrogênio, informando que a interação dos métodos hormonais com a testosterona é pouco conhecida.
Revisões sobre contracepção e supressão menstrual [99,100]; interação com a testosterona pouco conhecida [38]; farmacologia dos progestagênios [101,102].
BP
Boa prática

Interromper a testosterona antes das tentativas de concepção e durante a gestação.
Plausibilidade biológica e consenso de diretrizes [1].
Forte
⊕◯◯◯
certeza muito baixa

Informar a quem já usa testosterona que a criopreservação de oócitos segue possível e que a pausa pode ser curta ou, em casos relatados, dispensada; decidir com o serviço de reprodução assistida.
Coortes retrospectivas [92,93]; relatos de caso [94,95,96].
Condicional
⊕◯◯◯
certeza muito baixa

A hormonização reduz a fertilidade sem garantir contracepção, duas informações que precedem a primeira dose. O estradiol e os antiandrogênios comprometem a espermatogênese durante o uso, com recuperação descrita apenas em séries pequenas; os efeitos da testosterona parecem reversíveis, mas faltam dados de longo prazo. Diante dessa incerteza, o aconselhamento sobre preservação de gametas é oferecido a todas as pessoas, de preferência com criopreservação de sêmen ou de oócitos antes do início [1].

Quem já usa testosterona pode preservar oócitos; a prática e a evidência divergem quanto à duração da pausa. Costuma-se suspender a testosterona por um a seis meses ou até o retorno da menstruação, sem estudo que defina o tempo necessário [94,96]. Descrita como fonte de sofrimento, essa suspensão leva parte das pessoas a desistir da preservação [93,94]. Os dados disponíveis não sustentam a pausa longa. Em 26 homens trans, parte deles com uso prévio de testosterona, a estimulação ovariana teve resultados semelhantes aos de 130 mulheres cis pareadas; as sete

transferências de embriões resultaram em nascidos vivos [92]. Em 18 pessoas com 44 meses de uso em média, a mediana sem testosterona foi de 7,7 semanas, sem associação entre o tempo de suspensão e o número de oócitos maduros [93]. Houve relatos de suspensão por apenas 24 dias, com 11 oócitos maduros [94], e de testosterona mantida durante toda a estimulação, com 22 oócitos maduros em um caso [95] e 30 e 9 em outros dois [96]. São quatro pessoas, com o número de oócitos como único desfecho: nada se sabe sobre fertilização, nascidos vivos ou saúde das crianças com a testosterona mantida. Com esse limite informado, a escolha entre a pausa habitual, a pausa curta e a manutenção é da pessoa, com o serviço de reprodução assistida.

A amenorreia sob testosterona não equivale a anovulação: dos 41 homens trans de um estudo sobre gestação, 25 haviam usado testosterona e cinco conceberam em amenorreia atribuída a esse uso, sem que se saiba se ainda a usavam [36]. A ovulação durante o uso foi documentada de modo direto em estudo prospectivo de 12 semanas com pessoas em uso de cipionato de testosterona, 50 a 100 mg por semana. O estudo registrou uma ovulação em 61 meses de uso somados e, em sete pessoas, elevação transitória de pregnanediol-3-glicuronídeo seguida de sangramento, compatível com ciclo ovulatório disfuncional [97]. Na histologia de ovários retirados de 52 pessoas após ao menos um ano de testosterona, 17 (33%) tinham sinais de ovulação recente, sem associação significativa com a duração do uso, os níveis séricos ou o tipo de testosterona [98].

Nenhum dos dois estudos relacionou os achados ao intervalo entre as aplicações [97,98]. A formulação parece influir ao menos na atividade do endométrio: nos laudos anatomopatológicos de uma coorte retrospectiva de 1.955 pessoas, ela foi mais frequente com o gel (razão de chances 3,71; IC 95% 1,33–10,34) e com os ésteres injetáveis do que com o undecilato [103]. É hipótese farmacocinética, ainda não testada, que os ésteres de ação curta, aplicados toda semana ou a cada duas semanas [1,2], tolerem menos as variações do intervalo do que o undecilato, de meia-vida de 33,9 dias [54]. Um atraso ou uma mudança pequena reduziria, nesse caso, a exposição e permitiria o retorno da função ovariana. Como houve dois corpos lúteos e seis corpos albicans entre as 21 pessoas que usavam undecilato [98], a oferta de contracepção se justifica com qualquer formulação.

A testosterona não restringe nenhum método contraceptivo [37,38]. A oferta alcança também quem produz espermatozoides e usa estradiol, cuja fertilidade pode persistir [1]. Permanece em dúvida a pertinência de oferecer métodos com estrogênio a quem usa testosterona quando há progestagênios de ação androgênica, como a noretisterona e o levonorgestrel, derivados da 19-nortestosterona [101,102]. Pouco se conhece da interação entre os métodos hormonais e a hormonização [38]. Em revisão baseada na experiência de um serviço, a maioria das pessoas atendidas queria evitar medicamentos com estrogênio, por efeitos adversos, por interação com a hormonização e pela associação do estrogênio ao feminino [99]. Entre os métodos sem estrogênio estão o implante de etonogestrel, o sistema intrauterino de levonorgestrel de 52 mg, o acetato de medroxiprogesterona de depósito, as pílulas de progestagênio isolado e o dispositivo intrauterino de cobre [99].

Para gestar, interrompe-se a testosterona antes das tentativas de concepção, sem retomá-la durante a gestação, pelo efeito androgênico sobre o feto. A lactação prolonga a interrupção: a testosterona passa ao leite em pequena quantidade, com efeito desconhecido sobre o lactente [1]. O cuidado pré-concepcional e o pré-natal seguem os parâmetros obstétricos de qualquer gestação, com o nome, os pronomes e os termos anatômicos que a pessoa usa [1]. A indução da lactação em quem usa estradiol está descrita em relato de caso [39].

12 Rastreamento oncológico

RECOMENDAÇÕES

Rastrear os órgãos presentes, qualquer que seja a identidade de gênero ou o esquema hormonal.

Posicionamento australiano [4]; a diretriz brasileira do colo do útero inclui homens trans, pessoas não binárias e pessoas intersexo com sistema reprodutor feminino [81].

BP
Boa prática

Rastrear o colo do útero com teste de DNA do papilomavírus humano (HPV) oncogênico, por coleta profissional ou autocoleta vaginal, dos 25 aos 64 anos, a cada cinco anos após resultado negativo e a cada três anos em pessoas com HIV ou imunossupressão.

Diretriz brasileira: mesmas orientações das mulheres de risco-padrão para pessoas LGBTQIAPN+ (recomendação 42, forte, certeza moderada a baixa); consideração da oferta de autocoleta independentemente de orientação sexual (recomendação 43, forte, certeza moderada a baixa); intervalo de cinco anos (recomendação 18, forte, certeza alta) e de três anos com HIV ou imunossupressão (recomendação 39, condicional, certeza baixa) [81].

Forte
⊕⊕◯◯
certeza baixa

Rastrear as mamas de quem usa estradiol ou testosterona e não fez mamoplastia masculinizadora segundo as recomendações para mulheres cis, com decisão compartilhada sobre o início e o intervalo: mamografia bienal dos 50 aos 69 anos [79] ou anual dos 40 aos 74 anos [80].

Diretrizes de hormonização [1,2]; recomendações brasileiras para mulheres [79,80].

BP
Boa prática

Informar os benefícios e os danos do PSA e decidir em conjunto a partir dos 55 anos, como na recomendação da U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) para homens cis, que desaconselha o rastreamento a partir dos 70 anos [74]; interpretar o PSA pela exposição hormonal, pois não há intervalo de referência validado [73,83].

Recomendação da USPSTF para homens cis [74]; incidência e casos em pessoas transfemininas [71,72]; valores de PSA sob estradiol [73,83]; individualização pelo risco [1,2].

Condicional
⊕◯◯◯
certeza muito baixa

Não rastrear o endométrio nem o ovário de pessoas assintomáticas; investigar sangramento vaginal novo, dor pélvica e massa anexial, e informar que a amenorreia não garante endométrio atrófico.

Recomendação contrária da USPSTF ao rastreamento ovariano em mulheres cis assintomáticas sem risco hereditário alto [75]; séries cirúrgicas de endométrio e ovário [76,77,82].

BP
Boa prática

Do mesmo mecanismo hormonal é possível inferir, para cada órgão, conclusões contrárias sobre o rastreamento em pessoas em uso de hormônios; os dados disponíveis sustentam umas e limitam outras.

ÓRGÃO	INFERÊNCIA SUGERIDA	DADO QUE A SUSTENTA	DADO QUE A CONTRADIZ OU LIMITA
Colo do útero	A atrofia induzida pela testosterona reduz o desempenho do teste, e a coleta profissional substituiria a autocoleta.	Citologia insatisfatória em 10,8% de quem usa testosterona e em 1,3% das mulheres cis [40]; a diretriz brasileira aponta que a hormonização pode reduzir a sensibilidade do teste de DNA-HPV, mais na autocoleta, e que a citologia insatisfatória pode decorrer da menor celularidade [81].	O teste de DNA-HPV segue mais sensível que a citologia mesmo com esse efeito, e a diretriz recomenda considerar a oferta de autocoleta [81]. Em 150 pessoas transmasculinas, a autocoleta vaginal teve sensibilidade de 71,4% (IC 95% 52–91) e especificidade de 98,2% em relação à coleta cervical profissional, com alta aceitabilidade [78]; o intervalo largo mantém a incerteza. Diante da atrofia, a diretriz indica preparo estrogênico vaginal antes da coleta ou da colposcopia, como na pós-menopausa [81].
Mamas	O estradiol eleva o risco de câncer de mama e justificaria rastreamento mais precoce; a testosterona o reduz e dispensaria o rastreamento.	Estrogênio com progestagênio elevou a incidência em mulheres cis na pós-menopausa [70]; a incidência com estradiol supera muito a de homens cis, e a com testosterona é menor que a de mulheres cis [34].	A incidência com estradiol é menor que a de mulheres cis [34], e o estrogênio isolado reduziu a incidência em mulheres cis [70]. As diretrizes de hormonização aplicam a recomendação de mulheres cis a quem usa testosterona e não fez mamoplastia masculinizadora [1,2], e as duas recomendações brasileiras divergem quanto ao início e ao intervalo [79,80], ambas dirigidas à população geral de mulheres.
Próstata	A supressão androgênica dispensa o rastreamento, e um PSA baixo descarta a doença.	Incidência menor que a de homens cis [71]; PSA mediano de 0,02 ng/mL em 210 pessoas transfemininas, com percentil 95 de 0,6 ng/mL, máximo de 2,21 ng/mL e 36% de valores indetectáveis, contra mediana de 1 ng/mL em homens cis [83]; médias e medianas de 0,020 a 0,525 ng/mL em 290 participantes de quatro estudos [73].	Os casos ocorrem [71,72], e os limiares de PSA de homens cis podem retardar a investigação, porque os valores sob estradiol se concentram muito abaixo deles [83]. Sem intervalo de referência validado para essa população [73], a decisão de investigar um valor isolado é individual.
Endométrio e ovário	A amenorreia indica endométrio atrófico e dispensa a vigilância; em sentido oposto, a aromatização da testosterona estimula endométrio e ovário e exigiria vigilância por imagem.	Endométrio atrófico em parte das amostras e nenhum câncer nas três séries cirúrgicas [76,77,82]; atividade endometrial proliferativa e cistos ovarianos funcionais frequentes [76,77,82].	A amenorreia não distingue o endométrio atrófico do proliferativo [76,77]. A vigilância por imagem expõe a falsos positivos e a cirurgias desnecessárias, e o rastreamento ovariano em mulheres cis assintomáticas não reduz a mortalidade por câncer de ovário [75]. As amostras são retrospectivas e de pessoas que optaram pela cirurgia [76,77,82], o que limita a generalização.

Para quase todos os órgãos, o benefício do rastreamento em pessoas trans em uso de hormônios é inferido de populações cis, com certeza baixa ou muito baixa, ao lado de danos possíveis, como falsos positivos e procedimentos cirúrgicos desnecessários [75]. Informada de ambos, a pessoa decide se rastreia, em que intervalo e por qual método.

13 Comparação com as diretrizes

Na dose de estradiol, na dose baixa de ciproterona, no esquema de ataque do undecilato e na periodicidade do acompanhamento, as condutas do ASIPT coincidem com o SOC-8 [1], a diretriz da Endocrine Society [2] e os posicionamentos europeu [3], australiano [4] e italiano [5]. As diferenças estão no modelo de acesso, nos tetos séricos (mais altos e medidos no pico) e em alguns exames que o serviço acrescenta.

PARÂMETRO	ASIPT	SOC-8 [1] E ENDOCRINE SOCIETY [2]	OUTRAS REFERÊNCIAS	RELAÇÃO
Acesso	Autodeclaração, sem critérios de elegibilidade nem diagnóstico.	Critérios de elegibilidade com parecer único (SOC-8); diagnóstico prévio (Endocrine Society).	Decisão informada [4,59,61]; um ano de avaliação prévia (CFM) [8].	Divergente
Estradiol	Valerato sublingual, 4 a 6 mg ao dia.	Oral ou sublingual, 2 a 6 mg ao dia (SOC-8).	Oral, 2 a 6 mg ao dia [4].	Concordante
Nível de estradiol	100 a 300 pg/mL, duas horas após a dose.	100 a 200 pg/mL, sem horário de coleta padronizado.	68 a 163 pg/mL antes da dose [4].	Teto mais alto, medido no pico
Ciproterona	10 a 12,5 mg ao dia.	10 mg (SOC-8) ou 25 a 50 mg ao dia (Endocrine Society).	12,5 a 25 mg ao dia [4].	Concordante com o SOC-8
Undecilato	1.000 mg; segunda aplicação aos 45 dias; depois, a cada 90 dias (60 a 120).	Segunda dose em seis semanas e, depois, a cada 12 semanas (Endocrine Society); a cada 12 semanas, sem dose de ataque (SOC-8).	Segunda dose em seis semanas [4].	Concordante
Nível de testosterona	Vale acima de 400 ng/dL; pico de 800 a 1.200 ng/dL, entre o 7º e o 14º dia.	Vale acima de 400 ng/dL; faixa de referência de homens cis de 320 a 1.000 ng/dL.	Vale de 288 a 433 ng/dL [4].	Concordante no vale; teto mais alto, medido no pico
Hematócrito	Acima de 50%, reduzir a exposição; acima de 54%, interromper.	Acima de 50% como condição de risco (Endocrine Society).	Acima de 0,50, prolongar o intervalo [4]; acima de 54%, interromper [30].	Concordante
Exames	LH com prolactina, TSH, estradiol em uso de testosterona, AST e ALT, em coleta anual.	Prolactina e lipídios, sem periodicidade definida (Endocrine Society).	Lesão hepática muito rara [42,43].	Acréscimos do ASIPT
Periodicidade	A cada três meses no primeiro ano e a cada mudança de dose; depois, uma a duas vezes por ano, com exames de saúde geral anuais.	A cada três meses no primeiro ano; depois, uma a duas vezes por ano.	A cada 6 a 12 meses após o primeiro ano [4].	Concordante

Referências

1. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. Int J Transgend Health. 2022;23(Suppl 1):S1-S259. doi:10.1080/26895269.2022.2100644
2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3869-3903. doi:10.1210/jc.2017-01658
3. T'Sjoen G, Arcelus J, De Vries ALC, et al. European Society for Sexual Medicine Position Statement "Assessment and Hormonal Management in Adolescent and Adult Trans People, With Attention for Sexual Function and Satisfaction". J Sex Med. 2020;17(4):570-584. doi:10.1016/j.jsxm.2020.01.012
4. Cheung AS, Wynne K, Erasmus J, Murray S, Zajac JD. Position statement on the hormonal management of adult transgender and gender diverse individuals. Med J Aust. 2019;211(3):127-133. doi:10.5694/mja2.50259
5. Fisher AD, Senofonte G, Cocchetti C, et al. SIGIS–SIAMS–SIE position statement of gender affirming hormonal treatment in transgender and non-binary people. J Endocrinol Invest. 2022;45(3):657-673. doi:10.1007/s40618-021-01694-2
6. Baker KE, Wilson LM, Sharma R, Dukhanin V, McArthur K, Robinson KA. Hormone Therapy, Mental Health, and Quality of Life Among Transgender People: A Systematic Review. J Endocr Soc. 2021;5(4):bvab011. doi:10.1210/jendso/bvab011
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.803, de 19 de novembro de 2013. Redefine e amplia o Processo Transexualizador no Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União. 21 nov 2013; nº 226, Seção 1:25.
8. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.427, de 8 de abril de 2025. Revisa os critérios éticos e técnicos para o atendimento a pessoas com incongruência e/ou disforia de gênero e dá outras providências. Diário Oficial da União. 16 abr 2025; Seção 1:174.
9. Krüger A, Sperandei S, Bermudez XPCD, Merchán-Hamann E. Characteristics of hormone use by travestis and transgender women of the Brazilian Federal District. Rev Bras Epidemiol. 2019;22(Suppl 1):e190004. doi:10.1590/1980-549720190004.supl.1
10. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. Endocr Rev. 2019;40(1):97-117. doi:10.1210/er.2018-00011
11. Streed CG Jr, Beach LB, Caceres BA, et al. Assessing and Addressing Cardiovascular Health in People Who Are Transgender and Gender Diverse: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144(6):e136-e148. doi:10.1161/CIR.0000000000001003
12. Tangpricha V, den Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):291-300. doi:10.1016/S2213-8587(16)30319-9
13. Price TM, Blauer KL, Hansen M, Stanczyk F, Lobo R, Bates GW. Single-dose pharmacokinetics of sublingual versus oral administration of micronized 17β-estradiol. Obstet Gynecol. 1997;89(3):340-345. doi:10.1016/S0029-7844(96)00513-3
14. Doll E, Gunsolus I, Thorgerson A, Tangpricha V, Lamberton N, Sarvaideo JL. Pharmacokinetics of Sublingual Versus Oral Estradiol in Transgender Women. Endocr Pract. 2022;28(3):237-242. doi:10.1016/j.eprac.2021.11.081
15. Cirrincione LR, Winston McPherson G, Rongitsch J, et al. Sublingual Estradiol Is Associated with Higher Estrone Concentrations than Transdermal or Injectable Preparations in Transgender Women and Gender Nonbinary Adults. LGBT Health. 2021;8(2):125-132. doi:10.1089/lgbt.2020.0249
16. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 2019;364:k4810. doi:10.1136/bmj.k4810
17. Getahun D, Nash R, Flanders WD, et al. Cross-sex Hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2018;169(4):205-213. doi:10.7326/M17-2785
18. Angus L, Leemaqz S, Ooi O, et al. Cyproterone acetate or spironolactone in lowering testosterone concentrations for transgender individuals receiving oestradiol therapy. Endocr Connect. 2019;8(7):935-940. doi:10.1530/EC-19-0272
19. Kuijpers SME, Wiepjes CM, Conemans EB, Fisher AD, T'Sjoen G, den Heijer M. Toward a Lowest Effective Dose of Cyproterone Acetate in Trans Women: Results From the ENIGI Study. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(10):e3936-e3945. doi:10.1210/clinem/dgab427
20. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, et al. The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. Brain. 2018;141(7):2047-2054. doi:10.1093/brain/awy108
21. Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. BMJ. 2021;372:n37. doi:10.1136/bmj.n37
22. Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):301-311. doi:10.1016/S2213-8587(16)00036-X
23. Schubert M, Minnemann T, Hübler D, et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(11):5429-5434. doi:10.1210/jc.2004-0897
24. Saad F, Kamischke A, Yassin A, et al. More than eight years' hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. Asian J Androl. 2007;9(3):291-297. doi:10.1111/j.1745-7262.2007.00275.x

25. Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. Eur J Endocrinol. 2009;161(5): 795-798. doi:10.1530/EJE-09-0412
26. Mueller A, Kiesewetter F, Binder H, Beckmann MW, Dittrich R. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male transsexuals. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3470-3475. doi:10.1210/jc.2007-0746
27. Middleton T, Turner L, Fennell C, et al. Complications of injectable testosterone undecanoate in routine clinical practice. Eur J Endocrinol. 2015;172(5):511-517. doi:10.1530/EJE-14-0891
28. Madsen MC, van Dijk D, Wiepjes CM, Conemans EB, Thijs A, den Heijer M. Erythrocytosis in a Large Cohort of Trans Men Using Testosterone: A Long-Term Follow-Up Study on Prevalence, Determinants, and Exposure Years. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(6):1710-1717. doi:10.1210/clinem/dgab089
29. Nolan BJ, Leemaqz SY, Ooi O, et al. Prevalence of polycythaemia with different formulations of testosterone therapy in transmasculine individuals. Intern Med J. 2021;51(6):873-878. doi:10.1111/imj.14839
30. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1715-1744. doi:10.1210/jc.2018-00229
31. SoRelle JA, Jiao R, Gao E, et al. Impact of Hormone Therapy on Laboratory Values in Transgender Patients. Clin Chem. 2019;65(1):170-179. doi:10.1373/clinchem.2018.292730
32. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. J Sex Med. 2014;11(8):1999-2011. doi:10.1111/jsm.12571
33. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, den Heijer M. Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy. Circulation. 2019;139(11):1461-1462. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584
34. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. BMJ. 2019;365:l1652. doi:10.1136/bmj.l1652
35. Wiepjes CM, de Blok CJM, Staphorsius AS, et al. Fracture Risk in Trans Women and Trans Men Using Long-Term Gender-Affirming Hormonal Treatment: A Nationwide Cohort Study. J Bone Miner Res. 2020;35(1):64-70. doi:10.1002/jbmr.3862
36. Light AD, Obedin-Maliver J, Sevelius JM, Kerns JL. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. Obstet Gynecol. 2014;124(6):1120-1127. doi:10.1097/AOG.0000000000000540
37. Krempasky C, Harris M, Abern L, Grimstad F. Contraception across the transmasculine spectrum. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(2):134-143. doi:10.1016/j.ajog.2019.07.043
38. Bonnington A, Dianat S, Kerns J, et al. Society of Family Planning clinical recommendations: Contraceptive counseling for transgender and gender diverse people who were female sex assigned at birth. Contraception. 2020;102(2):70-82. doi:10.1016/j.contraception.2020.04.001
39. Reisman T, Goldstein Z. Case Report: Induced Lactation in a Transgender Woman. Transgend Health. 2018;3(1):24-26. doi:10.1089/trgh.2017.0044
40. Peitzmeier SM, Reisner SL, Harigopal P, Potter J. Female-to-male patients have high prevalence of unsatisfactory Paps compared to non-transgender females: implications for cervical cancer screening. J Gen Intern Med. 2014;29(5):778-784. doi:10.1007/s11606-013-2753-1
41. Yaish I, Gindis G, Greenman Y, et al. Sublingual Estradiol Offers No Apparent Advantage Over Combined Oral Estradiol and Cyproterone Acetate for Gender-Affirming Hormone Therapy of Treatment-Naive Trans Women: Results of a Prospective Pilot Study. Transgend Health. 2023;8(6):485-493. doi:10.1089/trgh.2023.0022
42. Stangl TA, Wiepjes CM, Defreyne J, et al. Is there a need for liver enzyme monitoring in people using gender-affirming hormone therapy? Eur J Endocrinol. 2021;184(4): 513-520. doi:10.1530/EJE-20-1064
43. Hashemi L, Zhang Q, Getahun D, et al. Longitudinal Changes in Liver Enzyme Levels Among Transgender People Receiving Gender Affirming Hormone Therapy. J Sex Med. 2021;18(9):1662-1675. doi:10.1016/j.jsxm.2021.06.011
44. Hayes H, Russell R, Haugen A, Nagavally S, Sarvaideo J. The Utility of Monitoring Potassium in Transgender, Gender Diverse, and Nonbinary Individuals on Spironolactone. J Endocr Soc. 2022;6(11):bvac133. doi:10.1210/jendso/bvac133
45. Millington K, Liu E, Chan YM. The Utility of Potassium Monitoring in Gender-Diverse Adolescents Taking Spironolactone. J Endocr Soc. 2019;3(5):1031-1038. doi:10.1210/js.2019-00030
46. Krupka E, Curtis S, Ferguson T, et al. The Effect of Gender-Affirming Hormone Therapy on Measures of Kidney Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(9):1305-1315. doi:10.2215/CJN.01890222
47. Defreyne J, Nota N, Pereira C, et al. Transient Elevated Serum Prolactin in Trans Women Is Caused by Cyproterone Acetate Treatment. LGBT Health. 2017;4(5):328-336. doi:10.1089/lgbt.2016.0190
48. Wilson LM, Baker KE, Sharma R, Dukhanin V, McArthur K, Robinson KA. Effects of antiandrogens on prolactin levels among transgender women on estrogen therapy: A systematic review. Int J Transgend Health. 2020;21(4): 391-402. doi:10.1080/15532739.2020.1819505
49. Bisson JR, Chan KJ, Safer JD. Prolactin Levels Do Not Rise Among Transgender Women Treated With Estradiol and Spironolactone. Endocr Pract. 2018;24(7):646-651.
50. Gava G, Cerpolini S, Martelli V, Battista G, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cyproterone acetate vs leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85(2):239-246. doi:10.1111/cen.13050
51. Chan KJ, Jolly D, Liang JJ, Weinand JD, Safer JD. Estrogen Levels Do Not Rise With Testosterone Treatment for Transgender Men. Endocr Pract. 2018;24(4):329-333.
52. Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3914-3923. doi:10.1210/jc.2017-01643

53. Cheung AS, Lim HY, Cook T, et al. Approach to Interpreting Common Laboratory Pathology Tests in Transgender Individuals. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(3):893-901. doi:10.1210/clinem/dgaa546
54. Behre HM, Abshagen K, Oettel M, Hübler D, Nieschlag E. Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. Eur J Endocrinol. 1999;140(5):414-419. doi:10.1530/eje.0.1400414
55. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ. A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. J Androl. 1998;19(6): 761-768.
56. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273-288. doi:10.1210/jc.2010-1692
57. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med. 2001;344(23):1743-1749. doi:10.1056/NEJM200106073442302
58. Brasil. Supremo Tribunal Federal. Ação Direta de Inconstitucionalidade nº 4.275/DF. Relator: Min. Marco Aurélio; redator do acórdão: Min. Edson Fachin. Tribunal Pleno, julgamento em 1º mar 2018.
59. Cavanaugh T, Hopwood R, Lambert C. Informed Consent in the Medical Care of Transgender and Gender-Nonconforming Patients. AMA J Ethics. 2016;18(11): 1147-1155. doi:10.1001/journalofethics.2016.18.11.sect1-1611
60. Ashley F. Gatekeeping hormone replacement therapy for transgender patients is dehumanising. J Med Ethics. 2019;45(7):480-482. doi:10.1136/medethics-2018-105293
61. Spanos C, Grace JA, Leemaqz SY, et al. The Informed Consent Model of Care for Accessing Gender-Affirming Hormone Therapy Is Associated With High Patient Satisfaction. J Sex Med. 2021;18(1):201-208. doi:10.1016/j.jsxm.2020.10.020
62. Suess Schwend A. Trans health care from a depathologization and human rights perspective. Public Health Rev. 2020;41:3. doi:10.1186/s40985-020-0118-y
63. Fricker M. Epistemic Injustice: Power and the Ethics of Knowing. Oxford: Oxford University Press; 2007.
64. Gomes T. O Modelo RESOAP. Obra do autor, em edição; 2026.
65. Shankara Narayana N, Ly LP, Jayadev V, Fennell C, Savkovic S, Conway AJ, Handelsman DJ. Optimal injection interval for testosterone undecanoate treatment of hypogonadal and transgender men. Endocr Connect. 2021;10(7):758-766. doi:10.1530/EC-21-0109
66. Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, Quinn FA, Bischof P, Stricker R. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. Clin Chem Lab Med. 2006;44(7):883-887. doi:10.1515/CCLM.2006.160
67. Toffoli Ribeiro C, Gois Í, da Rosa Borges M, et al. Assessment of parenteral estradiol and dihydroxyprogesterone use among other feminizing regimens for transgender women: insights on satisfaction with breast development from community-based healthcare services. Ann Med. 2024;56(1):2406458. doi: 10.1080/07853890.2024.2406458
68. von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. J Androl. 2002;23(3):419-425.
69. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. N Engl J Med. 2023;389(2):107-117. doi:10.1056/NEJMoa2215025
70. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020;324(4):369-380. doi:10.1001/jama.2020.9482
71. de Nie I, de Blok CJM, van der Sluis TM, et al. Prostate Cancer Incidence under Androgen Deprivation: Nationwide Cohort Study in Trans Women Receiving Hormone Treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(9):e3293-e3299. doi:10.1210/clinem/dgaa412
72. Nik-Ahd F, De Hoedt A, Butler C, et al. Prostate Cancer in Transgender Women in the Veterans Affairs Health System, 2000-2022. JAMA. 2023;329(21):1877-1879. doi:10.1001/jama.2023.6028
73. Hall R, Ball R, Bancroft E, Eeles R, Berner AM. Systematic review of PSA reference intervals in the gender diverse population with prostates. BJU Int. 2025;136(4):568-577. doi:10.1111/bju.16825
74. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;319(18): 1901-1913. doi:10.1001/jama.2018.3710
75. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;319(6):588-594. doi:10.1001/jama.2017.21926
76. Grimstad FW, Fowler KG, New EP, et al. Uterine pathology in transmasculine persons on testosterone: a retrospective multicenter case series. Am J Obstet Gynecol. 2019;220(3): 257.e1-257.e7. doi:10.1016/j.ajog.2018.12.021
77. Hawkins M, Deutsch MB, Obedin-Maliver J, et al. Endometrial findings among transgender and gender nonbinary people using testosterone at the time of gender-affirming hysterectomy. Fertil Steril. 2021;115(5):1312-1317. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.11.008
78. Reisner SL, Deutsch MB, Peitzmeier SM, et al. Test performance and acceptability of self- versus provider-collected swabs for high-risk HPV DNA testing in female-to-male trans masculine patients. PLoS One. 2018;13(3):e0190172. doi:10.1371/journal.pone.0190172
79. Migowski A, Azevedo e Silva G, Dias MBK, Diz MDPE, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cad Saude Publica. 2018;34(6):e00074817. doi:10.1590/0102-311×00074817
80. Urban LABD, Chala LF, Paula IB, et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama no Brasil. Radiol Bras. 2023;56(4):207-214. doi: 10.1590/0100-3984.2023.0064
81. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 13, de 29 de julho de 2025. Aprova as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero: Parte I – Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV Oncogênico. Diário Oficial da União. 18 ago 2025; nº 155, Seção 1:70.

82. Grimstad FW, Fowler KG, New EP, et al. Ovarian Histopathology in Transmasculine Persons on Testosterone: A Multicenter Case Series. J Sex Med. 2020;17(9):1807-1818. doi:10.1016/j.jsxm.2020.05.029
83. Nik-Ahd F, De Hoedt AM, Butler C, et al. Prostate-Specific Antigen Values in Transgender Women Receiving Estrogen. JAMA. 2024;332(4):335-337. doi:10.1001/jama.2024.9997
84. Iwamoto SJ, Defreyne J, Kaoutzanis C, Davies RD, Moreau KL, Rothman MS. Gender-affirming hormone therapy, mental health, and surgical considerations for aging transgender and gender diverse adults. Ther Adv Endocrinol Metab. 2023;14:20420188231166494. doi: 10.1177/20420188231166494
85. Motta G, Marinelli L, Barale M, et al. Fracture risk assessment in an Italian group of transgender women after gender-confirming surgery. J Bone Miner Metab. 2020;38(6):885-893. doi:10.1007/s00774-020-01127-9
86. Sanna E, Lami A, Giacomelli G, et al. Bone health in transgender assigned female at birth people: effects of gender-affirming hormone therapy and gonadectomy. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1416121. doi:10.3389/fendo.2024.1416121
87. Gao JL, Streed CG Jr, Thompson J, Dommasch ED, Peebles JK. Androgenetic alopecia in transgender and gender diverse populations: a review of therapeutics. J Am Acad Dermatol. 2023;89(4):774-783. doi:10.1016/j.jaad.2021.08.067
88. Ramos Rodríguez D, Sánchez Báez D, Cabrera García P, et al. Characterization and management of androgenetic alopecia in transgender and gender-diverse individuals: a narrative review. Dermatol Ther (Heidelb). 2026. doi: 10.1007/s13555-026-01735-9
89. Moreno-Arrones OM, Becerra A, Vano-Galvan S. Therapeutic experience with oral finasteride for androgenetic alopecia in female-to-male transgender patients. Clin Exp Dermatol. 2017;42(7):743-748. doi:10.1111/ced.13184
90. Tominaga Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, et al. The safety and efficacy of finasteride for transgender men with androgenetic alopecia: a case series. J Med Case Rep. 2025;19(1):468. doi:10.1186/s13256-025-05562-y
91. Tang GT, Leemaqz S, Bhoyrul B, et al. Treatment of androgenetic alopecia in transgender people receiving testosterone therapy with sublingual minoxidil: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2026.
92. Leung A, Sakkas D, Pang S, Thornton K, Resetkova N. Assisted reproductive technology outcomes in female-to-male transgender patients compared with cisgender patients: a new frontier in reproductive medicine. Fertil Steril. 2019;112(5):858-865. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.07.014
93. Albar M, Koziarz A, McMahon E, Chan C, Liu K. Timing of testosterone discontinuation and assisted reproductive technology outcomes in transgender patients: a cohort study. F S Rep. 2023;4(1):55-60. doi:10.1016/j.xfre.2023.01.004
94. Cho K, Harjee R, Roberts J, Dunne C. Fertility preservation in a transgender man without prolonged discontinuation of testosterone: a case report and literature review. F S Rep. 2020;1(1):43-47. doi:10.1016/j.xfre.2020.03.003
95. Gale J, Magee B, Forsyth-Greig A, Visram H, Jackson A. Oocyte cryopreservation in a transgender man on long-term testosterone therapy: a case report. F S Rep. 2021;2(2):249-251.
96. Stark BA, Mok-Lin E. Fertility preservation in transgender men without discontinuation of testosterone. F S Rep. 2022;3(2):153-156. doi:10.1016/j.xfre.2022.02.002
97. Taub RL, Ellis SA, Neal-Perry G, Magaret AS, Prager SW, Micks EA. The effect of testosterone on ovulatory function in transmasculine individuals. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(2):229.e1-229.e8. doi:10.1016/j.ajog.2020.01.059
98. Asseler JD, del Valle JS, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. One-third of amenorrheic transmasculine people on testosterone ovulate. Cell Rep Med. 2024;5(3):101440. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101440
99. Chiem A, Marcos MC, Schwartz BI. Contraception and Menstrual Management in Transmasculine and Gender-Diverse Individuals. Curr Obstet Gynecol Rep. 2024;13(2):144-153. doi:10.1007/s13669-024-00387-w
100. Carswell JM, Roberts SA. Induction and Maintenance of Amenorrhea in Transmasculine and Nonbinary Adolescents. Transgend Health. 2017;2(1):195-201. doi: 10.1089/trgh.2017.0021
101. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. Maturitas. 2004;47(4):277-283. doi:10.1016/j.maturitas.2004.01.001
102. Garcia-Becerra R, Cooney AJ, Borja-Cacho E, Lemus AE, Perez-Palacios G, Larrea F. Comparative evaluation of androgen and progesterone receptor transcription selectivity indices of 19-nortestosterone-derived progestins. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;91(1-2):21-27. PMID:15261304
103. Vestering A, van Vugt WLJ, Berner AM, et al. Incidence of gynaecological (pre-)malignancies and endometrial activity in transmasculine and gender diverse individuals using testosterone: a retrospective, single-centre cohort study. eClinicalMedicine. 2025;84:103248. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103248