

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

ELIANE DIAS DA SILVA

**IMPACTO DA TERAPIA HORMONAL DE AFIRMAÇÃO DE GÊNERO COM
TESTOSTERONA NO ÚTERO DE HOMENS TRANSGÊNERO**

Porto Alegre

2024

ELIANE DIAS DA SILVA

**IMPACTO DA TERAPIA HORMONAL DE AFIRMAÇÃO DE GÊNERO COM
TESTOSTERONA NO ÚTERO DOS HOMENS TRANSGÊNERO**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação
em Ciências Médicas: Endocrinologia da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul como requisito parcial para
obtenção do título de doutora em Endocrinologia

Orientadora Profa. Dra. Tayane Muniz

FigheraCoorientadora Profa. Dra Poli

Mara Spritzer

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Dias da Silva, Eliane

Impacto da Terapia hormonal de afirmação de gênero
com testosterona no útero de homens transgênero /
Eliane Dias da Silva. -- 2024.

48 f.

Orientadora: Tayane Muniz Fighera.

Coorientadora: Poli Mara Spritzer.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Transgênero. 2. Terapia hormonal de afirmação de
gênero. 3. Cirurgia de afirmação de gênero. 4.
Endométrio. 5. Amenorreia. I. Muniz Fighera, Tayane,
orient. II. Spritzer, Poli Mara, coorient. III.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Eva e Aldomiro (*in memoriam*), por terem me concedido os bens mais preciosos que eu poderia ter: a vida e a educação. A vocês, minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Professora Tayane Muniz Fighera, agradeço a oportunidade de aprender com você. Minha profunda gratidão por toda sua orientação, paciência, incentivo e apoio incansável, pela confiança depositada em mim e por sempre acreditar no meu potencial durante toda essa caminhada.

A minha coorientadora, Professora Poli Mara Spritzer, que participou em todas as etapas do meu crescimento acadêmico. Agradeço pelos seus ensinamentos, dedicação e encorajamento constante.

A Professora Raquel Camara Riveri, agradeço por seu acolhimento, gentileza, colaboração e disposição em compartilhar seu conhecimento comigo.

Aos colegas da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Betânia Rodrigues dos Santos, Gislaine Casanova, Larissa Horos Bueno, Lucas Bandeira Marchesan, Paloma Dias da Cruz, Roberta Moreira Allgayer e Thaís Rasia da Silva, agradeço pela troca de conhecimento, pelos bons momentos e pela amizade. À Miriam Sant'Helena e Natália Goulart, meu sincero agradecimento pelo carinho, estímulo e auxílio incansável em todas as etapas.

Aos meus pais Eva e Aldomiro (*in memoriam*), que sempre me apoiaram e proporcionaram a estrutura necessária para a minha educação. Pelo carinho, amor incondicional, pelos ensinamentos e valores passados, por serem meus exemplos sempre.

Ao meu esposo Roger, por ser meu porto seguro, pelo seu amor, incentivo e suporte nesta jornada. Obrigado por proporcionar o amparo emocional indispensável para que este passo fosse possível. Obrigada por ser meu companheiro de vida.

Ao meu filho Ricardo, agradeço por sua generosidade e compreensão nos momentos em que estive ausente. Você é maior presente que Deus me deu na vida e o meu grande amor.

Aos meus demais familiares e amigos, que estiveram junto comigo nesta trajetória. Muito obrigado, por suas palavras de encorajamento e gestos de carinho. Obrigado por fazerem parte da minha vida.

Enfim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho. E acima de tudo, agradeço a Deus.

Esta tese de doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Será apresentada na forma de manuscritos sobre o tema da Tese:

- Artigo original: Persistent vaginal bleeding during gender-affirming hormone therapy in transgender men. *Journal of Endocrinological Investigation* (2024): 1-8.
- Artigo original: Uterine changes in transgender men receiving testosterone therapy. **Artigo submetido** - EJE-24-0443, em Maio de 2024.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

THAG - terapia hormonal de afirmação de gênero

CAS - cirurgia de afirmação sexual

IMC - índice de massa corporal

RE - receptor de estrogênio

RP - receptor de progesterona

RA - receptor de androgênio

GAHT - gender-affirming hormone therapy

GAS - gender-affirming surgery

BMI - body mass index

ER - estrogen receptor

PR - progesterone receptor

AR - androgen receptor

SUMÁRIO

RESUMO	9
ABSTRACT	11
INTRODUÇÃO	13
INCONGRUÊNCIA DE GÊNERO	13
TERAPIA HORMONAL E CIRURGIA DE AFIRMAÇÃO DE GÊNERO.....	14
EFEITOS DA TESTOSTERONA NO ÚTERO.....	15
REFERÊNCIAS	17
ARTIGO 1.....	21
ARTIGO 2.....	39
CONSIDERAÇÕES FINAIS	58

RESUMO

Indivíduos transgênero vivenciam uma sensação profunda e persistente de incongruência entre sua identidade de gênero e o gênero designado ao nascer, persistindo por mais de 6 meses. Esta condição acarreta sofrimento pessoal e prejuízo em diversas esferas, e indivíduos que passam pela terapia hormonal de afirmação de gênero (THAG) e pela cirurgia de afirmação sexual (CAS) podem experimentar uma melhora na qualidade de vida.

O objetivo da THAG é suprimir os hormônios e as características sexuais do gênero designado ao nascimento, ao mesmo tempo em que induz características sexuais compatíveis com o gênero de identidade. A CAS, quando desejada pelo indivíduo, pode ser um marco significativo no processo de transição para o gênero desejado, especialmente quando o objetivo é reduzir a disforia relacionada à presença de ciclos menstruais.

No que se refere à presença de sangramento de escape após o início da THAG, dados recentes sugerem que uma parte significativa dos homens transgênero experimenta interrupção do sangramento após iniciar a terapia com testosterona. Contudo, outros estudos apontam que alguns indivíduos ainda podem ter sangramento de escape mesmo após um longo período de tratamento com testosterona. No estudo 1, homens transgênero com sangramento de escape mostraram níveis mais baixos de testosterona e índice de androgênios livres em comparação ao grupo controle de indivíduos transgênero sem sangramentos cíclicos ou de escape ($p=0.002$ e $p=0.008$, respectivamente). Além disso, homens transgênero com um índice de massa corporal (IMC) mais elevado necessitaram da adição de um progestogênio, além do ajuste da dose de testosterona, para interromper o sangramento.

Estudo anteriores são heterogêneos em relação aos dados histológicos do endométrio de homens transgênero em terapia com testosterona. No estudo 2, no que diz respeito à histologia uterina após THAG por uma média de 5,36 anos, a maioria dos casos apresentou um endométrio atrófico (61.8%), com uma redução significativa da espessura do endométrio induzido pela terapia com testosterona 2 (IQR, 1-2) mm. A análise imuno-histoquímica dos receptores sugere que as células epiteliais endometriais apresentam uma alta expressão dos receptores de estrogênio (RE) (90%) e receptores de progesterona (RP) (80%), e baixa de receptores de androgênio (RA) (30%). No tecido estromal, a mediana da expressão de RE, RP e RA foi mais baixa em relação à região do epitélio (60%, 70% e 25%, respectivamente). No miométrio foi observada uma expressão elevada de RP

(90%) e de RE (70%), sendo a expressão mais elevada de RA (65%) observada nesta região.

As evidências atuais indicam que homens transgênero podem experimentar sangramento de escape mesmo após um período em amenorreia. Além disso, podem manifestar atividade endometrial persistente apesar dos níveis de testosterona compatíveis com os valores de referência masculinos.

ABSTRACT

Transgender individuals experience a deep and persistent sense of incongruence between their gender identity and the gender assigned at birth, persisting for more than 6 months. This condition brings personal suffering and impairment in various spheres, and individuals who undergo gender-affirming hormone therapy (GAHT) and gender-affirming surgery (GAS) may experience an improvement in quality of life.

The aim of GAHT is to suppress the hormones and sexual characteristics of the gender assigned at birth, while inducing sexual characteristics compatible with the gender of identity. GAS, when desired by the individual, can be a significant milestone in the transition process to the desired gender, especially when the aim is to reduce dysphoria related to the presence of menstrual cycles.

Regarding the presence of breakthrough bleeding after starting GAHT, recent data suggests that a significant proportion of transgender men experience cessation of bleeding after starting testosterone therapy. However, other studies indicate that some individuals may still experience breakthrough bleeding even after a long period of testosterone treatment. In study 1, transgender men with breakthrough bleeding showed lower levels of testosterone and free androgen index compared to the control group of transgender individuals without cyclic or breakthrough bleeding ($p=0.002$ and $p=0.008$, respectively). In addition, transgender men with a higher body mass index (BMI) required the addition of a progestogen, in addition to testosterone dose adjustment, to stop bleeding.

Previous studies are heterogeneous regarding the histological data of the endometrium of transgender men on testosterone therapy. In study 2, regarding uterine histology after THAG for an average of 5.36 years, the majority of cases showed an atrophic endometrium (61.8%), with a significant reduction in endometrial thickness induced by testosterone therapy 2 (IQR, 1-2) mm. Immunohistochemical analysis of the receptors suggests that endometrial epithelial cells show high expression of estrogen receptors (ER) (90%) and progesterone receptors (PR) (80%), and low expression of androgen receptor (AR) (30%). In the stromal tissue, the median expression of ER, PR and AR was lower than in the epithelial region (60%, 70% and 25%, respectively). In the myometrium, there was a high expression of PR (90%) and ER (70%), with the highest expression of AR (65%) observed in this region.

Current evidence indicates that transgender men can experience spotting bleeding even after a

period of amenorrhea. In addition, they may manifest persistent endometrial activity despite testosterone levels compatible with male reference values.

INTRODUÇÃO

INCONGRUÊNCIA DE GÊNERO

A incongruência de gênero é definida pela discordância persistente entre a identidade de gênero de uma pessoa e o gênero atribuído ao nascer, frequentemente resultando em um desejo de transição para viver e ser reconhecido no gênero desejado (1, 2).

Dados de prevalência da incongruência de gênero são heterogêneos. Uma revisão sistemática conduzida em 2020 estimou que aproximadamente 0,3% a 0,5% dos adultos e 1,2% a 2,7% das crianças e adolescentes se identificam como pessoas trans. Para diversidades de gênero em geral, a prevalência reportada foi de 0,5% a 4,5% entre adultos e 2,5% a 8,4% entre crianças e adolescentes (3). Recentemente, um estudo realizado no Brasil utilizando dados do Datafolha com uma amostra representativa de 6.000 adultos de todas as regiões do país, reportou que aproximadamente 1,9% da amostra apresentava diversidade de gênero, com 0,69% sendo identificados como indivíduos trans binários e 1,19% como não binários (4).

O tratamento para indivíduos com incongruência de gênero deve ser abrangente e multidisciplinar, reunindo uma equipe de profissionais de saúde capacitados para proporcionar um suporte integral. O objetivo é aliviar a angústia e o sofrimento enfrentados por estes indivíduos. Isso pode envolver intervenções psicossociais, THAG e CAS, quando for desejada (2,5).

A THAG tem sido associada à melhora da qualidade de vida, promovendo o desenvolvimento das características sexuais secundárias, reduzindo a disforia e a insatisfação corporal, ao mesmo tempo que promove o bem-estar emocional, psicológico e o funcionamento social (6-8). Da mesma forma, estudos prévios indicam que a CAS está relacionada a um aumento na satisfação pessoal, autoconfiança em relação à imagem corporal e na qualidade de vida (9-11).

TERAPIA HORMONAL E CIRURGIA DE AFIRMAÇÃO DE GÊNERO

A terapia hormonal de afirmação de gênero visa suprimir os hormônios sexuais endógenos e as características sexuais secundárias do gênero atribuído ao nascimento, enquanto mantém os níveis hormonais e as características sexuais alinhados com o gênero de identidade (2, 12).

Embora os sintomas dessa condição possam às vezes surgir na infância, nem sempre persiste até a vida adulta. Portanto, o momento ideal para iniciar a transição deve ser individualizado. No Brasil, a legislação atual recomenda o tratamento com hormônios sexuais a partir dos 16 anos em indivíduos com incongruência de gênero estabelecida (2, 13, 14).

No tratamento de homens transgênero, são utilizadas diferentes formulações de testosterona, sendo as injeções intramusculares de ésteres de testosterona de curta ou longa ação as formas mais comuns de apresentação. O controle laboratorial é realizado com o intuito de atingir concentrações fisiológicas deste hormônio, adequadas ao gênero desejado, evitando o uso de doses supra-fisiológicas que possam potencializar os efeitos adversos (15, 16).

Alterações físicas nos homens transgênero podem se tornar evidentes nos primeiros meses da terapia hormonal. É observada a interrupção dos ciclos menstruais, aumento da pilosidade facial e corporal, aumento da oleosidade da pele acompanhada de acne, além do ganho de massa muscular e força, redistribuição da gordura corporal com predominância na região androide, aprofundamento da voz, aumento do clitóris e maior incidência de alopecia. Em alguns casos, os ciclos menstruais persistem apesar do uso da testosterona, sendo necessária a combinação com um progestogênio contínuo (2, 15, 17, 18).

Para os homens transgênero, a cirurgia de afirmação de gênero pode ser uma etapa importante para satisfação plena com o gênero desejado. Dentre as possíveis intervenções cirúrgicas que podem ser realizadas para aqueles que desejam esses procedimentos, estão a mastectomia bilateral, as cirurgias pélvicas (histerectomia e ooforectomia bilateral) e a cirurgia genital (faloplastia por meio da metoidoplastia). Para ser elegível para estes procedimentos, de acordo com a Resolução do CFM nº 2.265/2019, deve ser realizado acompanhamento multiprofissional e interdisciplinar por no mínimo 1 ano, ter idade superior a 18 anos e diagnóstico de disforia de gênero (13, 19). No entanto, nem todos os homens transgênero desejam ou têm acesso às intervenções cirúrgicas disponíveis. A presença do útero pode ser desconfortável para alguns, especialmente quando se deseja atenuar a disforia relacionada ao ciclo menstrual (20).

EFEITOS DA TESTOSTERONA NO ÚTERO

A parede uterina é composta por três camadas distintas: serosa, miométrio e o endométrio. A camada serosa é a mais fina e externa do útero, composta de tecido conjuntivo. O miométrio é a camada intermediária, mais espessa, composta principalmente por músculo liso. O endométrio é a camada mais interna, que reveste a cavidade uterina. Altamente vascularizada, esta última sofre ciclos de proliferação, diferenciação e degradação a cada 28 dias, controlados pelas variações nos níveis hormonais de estrogênio e a progesterona em mulheres cisgênero (21, 22).

Dados prévios em mulheres na pós-menopausa mostram que o tratamento com estrogênio estimula a proliferação do endométrio, enquanto a terapia com testosterona contrapõe a proliferação induzida pelo estrogênio (23). Após o início da terapia com testosterona, a maior parte dos homens transgênero experimentam a interrupção dos ciclos menstruais (24-26). Contudo, uma parcela pode experimentar sangramento persistente após um período de amenorreia (27-29), exigindo ajuste da dose ou associação com um progestogênio (30, 31).

Para alguns indivíduos, o sangramento uterino indesejado pode causar sofrimento e disforia significativa (32). Em um estudo conduzido pela Rede Europeia para Investigação da Incongruência de Gênero, nenhum indivíduo relatou sangramento após 18 meses de terapia com testosterona, e amenorreia foi observada em 100% dos indivíduos (29). Contudo, em um trabalho recente envolvendo 279 homens transgênero em terapia com testosterona, foi observado sangramento de escape em 96 indivíduos, em média, 22 meses após o início do tratamento. Os indivíduos que tiveram sangramento eram mais jovens, apresentavam níveis mais baixos de testosterona sérica e níveis mais elevados de estradiol (27).

Os achados histológicos do endométrio de homens transgênero em terapia com testosterona são controversos. Alguns estudos indicam que o uso prolongado de testosterona pode ter um efeito atrófico no endométrio (33, 34), enquanto outros descrevem uma atividade predominantemente proliferativa (35, 36) ou ambos (37, 38). Além disso, também foi observada a presença de achados benignos como pólipos, adenomiose e leiomioma (33, 35, 38).

A expressão imuno-histoquímica dos receptores hormonais no útero de homens transgênero após a CAS ainda está sendo investigada. Um estudo prévio reportou alta expressão do receptor de estrogênio e progesterona na região do epitélio, expressão reduzida na região do estroma. Ainda, foi observada uma expressão significativa do receptor de progesterona e androgênio na região do

miométrio (36).

Com base nestas considerações, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto clínico e histopatológico da terapia hormonal de afirmação de gênero com testosterona no útero de homens transgênero.

REFERÊNCIAS

1. Organization WH. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). 2018.
2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(11):3869-903.
3. Zhang Q, Goodman M, Adams N, Corneil T, Hashemi L, Kreukels B, et al. Epidemiological considerations in transgender health: A systematic review with focus on higher quality data. *Int J Transgend Health*. 2020;21(2):125-37.
4. Spizzirri G, Eufrásio R, Lima MCP, de Carvalho Nunes HR, Kreukels BPC, Steensma TD, et al. Proportion of people identified as transgender and non-binary gender in Brazil. *Scientific Reports*. 2021;11(1):2240.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: Artmed Editora; 2014.
6. Silva ED, Figuera TM, Allgayer RM, Lobato MIR, Spritzer PM. Physical and Sociodemographic Features Associated With Quality of Life Among Transgender Women and Men Using Gender-Affirming Hormone Therapy. *Front Psychiatry*. 2021;12:621075.
7. Foster Skewis L, Bretherton I, Leemaqz SY, Zajac JD, Cheung AS. Short-Term Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy on Dysphoria and Quality of Life in Transgender Individuals: A Prospective Controlled Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:717766.
8. van Leerdam TR, Zajac JD, Cheung AS. The Effect of Gender-Affirming Hormones on Gender Dysphoria, Quality of Life, and Psychological Functioning in Transgender Individuals: A Systematic Review. *Transgend Health*. 2023;8(1):6-21.
9. van de Grift TC, Elaut E, Cerwenka SC, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BPC. Surgical Satisfaction, Quality of Life, and Their Association After Gender-Affirming Surgery: A Follow-up Study. *J Sex Marital Ther*. 2018;44(2):138-48.
10. Cardoso da Silva D, Schwarz K, Fontanari AM, Costa AB, Massuda R, Henriques AA, et al. WHOQOL-100 Before and After Sex Reassignment Surgery in Brazilian Male-to-Female Transsexual Individuals. *J Sex Med*. 2016;13(6):988-93.
11. Murad MH, Elamin MB, Garcia MZ, Mullan RJ, Murad A, Erwin PJ, et al. Hormonal therapy and sex reassignment: a systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):214-31.

12. SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Posicionamento Conjunto Medicina Diagnóstica inclusiva: cuidando de pacientes transgênero. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial e Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem 2019 [Available from: <https://www.endocrino.org.br/transgenero-posicionamento-conjunto/>. Acessado em: 01/04/2024].
13. MEDICINA CFD. Resolução nº 2.265 de 20 de setembro de 2019. Diário Oficial da União. Publicado em: 09/01/2020 e, seção: 1, p. 96. Dispõe sobre o cuidado específico à pessoa com incongruência de gênero ou transgênero e revoga a Resolução CFM nº 1.955/2010. [Available from: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-2.265-de-20-de-setembro-de-2019-237203294> . Acessado em: 01/04/2024].
14. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BP, Beekman AJ, Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: a quantitative follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(6):582-90.
15. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, Haraldsen I, Fisher AD, Toye K, et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med*. 2014;11(8):1999-2011.
16. Gooren LJ. Management of female-to-male transgender persons: medical and surgical management, life expectancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):233-8.
17. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocrine Reviews*. 2018;40(1):97-117.
18. Klaver M, Dekker M, de Mutsert R, Twisk JWR, den Heijer M. Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis. *Andrologia*. 2017;49(5).
19. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, de Vries ALC, Deutsch MB, 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.
20. Carbonnel M, Karpel L, Cordier B, Pirtea P, Ayoubi JM. The uterus in transgender men. *Fertil Steril*. 2021;116(4):931-5.
21. Kyle D, Schwartz L. Anatomy & histology: PathologyOutlines.com website. ; [Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusnormal.html>. Acessado em: 01/04/2024].
22. Molina PE. Fisiologia Endócrina. 4th Edition. Porto Alegre ed: McGraw Hill Brasil; 2014.
23. Zang H, Sahlin L, Masironi B, Eriksson E, Lindén Hirschberg A. Effects of testosterone treatment on endometrial proliferation in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(6):2169-75.

24. Ahmad S, Leinung M. The response of the menstrual cycle to initiation of hormonal therapy in transgender men. *Transgender health*. 2017;2(1):176-9.
25. Nakamura A, Watanabe M, Sugimoto M, Sako T, Mahmood S, Kaku H, et al. Dose-response analysis of testosterone replacement therapy in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J*. 2013;60(3):275-81.
26. Pappas II, Craig WY, Spratt LV, Spratt DI. Efficacy of Sex Steroid Therapy Without Progestin or GnRH Agonist for Gonadal Suppression in Adult Transgender Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;106(3):e1290-e300.
27. Grimstad FW, Boskey ER, Clark RS, Ferrando CA. Incidence of breakthrough bleeding in transgender and gender-diverse individuals on long-term testosterone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024;230(4):434.e1-.e10.
28. Grimstad, Kremen J, Shim J, Charlton BM, Boskey ER. Breakthrough Bleeding in Transgender and Gender Diverse Adolescents and Young Adults on Long-Term Testosterone. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2021;34(5):706-16.
29. Defreyne J, Vanwonderghem Y, Collet S, Iwamoto SJ, Wiepjes CM, Fisher AD, et al. Vaginal bleeding and spotting in transgender men after initiation of testosterone therapy: A prospective cohort study (ENIGI). *Int J Transgend Health*. 2020;21(2):163-75.
30. Alaniz VI, Sheeder JL, Whitmore GT, Wilde MD, Hutchens KJ, Nokoff NJ, et al. Menstrual Suppression in Adolescent and Young Adult Transgender Males. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2022.
31. Carswell JM, Roberts SA. Induction and maintenance of amenorrhea in transmasculine and nonbinary adolescents. *Transgender Health*. 2017;2(1):195-201.
32. Mehringer J, Dowshen NL. Sexual and reproductive health considerations among transgender and gender-expansive youth. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2019;49(9):100684.
33. Khalifa MA, Toyama A, Klein ME, Santiago V. Histologic Features of Hysterectomy Specimens From Female-Male Transgender Individuals. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(6).
34. Perrone AM, Cerpolini S, Maria Salfi NC, Ceccarelli C, De Giorgi LB, Formelli G, et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(11):3193-200.
35. Grimstad, Fowler KG, New EP, Ferrando CA, Pollard RR, Chapman G, et al. Uterine pathology in transmasculine persons on testosterone: a retrospective multicenter case series. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(3):257. e1-. e7.

36. Loverro G, Resta L, Dellino M, Cascarano MA, Loverro M, Mastrolia SA. Uterine and ovarian changes during testosterone administration in young female-to-male transsexuals. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55(5):686-91.
37. Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, Colau J-C, Brémont-Weil C, Frydman R, et al. Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010;20(4):553-8.
38. Hawkins M, Deutsch MB, Obedin-Maliver J, Stark B, Grubman J, Jacoby A, et al. Endometrial findings among transgender and gender nonbinary people using testosterone at the time of gender-affirming hysterectomy. *Fertility and Sterility*. 2021;115(5):1312-7.