

**MESTRADO INTEGRADO**  
MEDICINA

# **Implicações neuropsicológicas da terapêutica hormonal de afirmação de género**

**Diogo Pinheiro Lopes**

**M**

**2025**





# **Implicações neuropsicológicas da terapêutica hormonal de afirmação de género**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Estudante: Diogo Pinheiro Lopes**

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: [diogopinheirolopes@gmail.com](mailto:diogopinheirolopes@gmail.com)

## **Orientador: Miguel Bruno Antunes Saraiva**

Assistente Hospitalar de Endocrinologia e Nutrição em:  
Unidade Local de Saúde de Santo António  
Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto

Endereço eletrónico: [miguelsaraiva.md@gmail.com](mailto:miguelsaraiva.md@gmail.com)

## **Coorientadora: Carolina Luísa Cardoso Lemos**

Professora Associada em:  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Investigadora Principal em:  
UMIB - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: [cclemos@icbas.up.pt](mailto:cclemos@icbas.up.pt)

## **Coorientadora: Lia Raquel Oliveira Ferreira**

Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia e Nutrição em:  
Unidade Local de Saúde de Santo António  
Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto

Professora Auxiliar em:  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: [liaferreira.endocrinologia@chporto.min-saude.pt](mailto:liaferreira.endocrinologia@chporto.min-saude.pt)

Junho, 2025

# **Implicações neuropsicológicas da terapêutica hormonal de afirmação de género**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

**Estudante: Diogo Pinheiro Lopes**



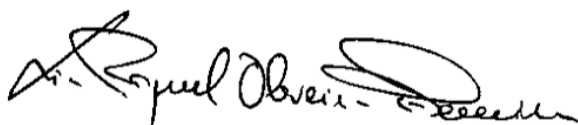
**Orientador: Miguel Bruno Antunes Saraiva**



**Coorientadora: Carolina Luísa Cardoso Lemos**



**Coorientadora: Lia Raquel Oliveira Ferreira**



Junho, 2025

## **Declaração de integridade científica**

Eu, Diogo Pinheiro Lopes, nº 201906600, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, declaro que esta dissertação é da minha autoria e não foi utilizada anteriormente em qualquer outro curso ou unidades curriculares, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores respeitam as regras de atribuição e estão devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as regras de referência. Tenho conhecimento de que a prática de plágio e auto-plágio constituem infrações académicas.

Porto, junho de 2025

A handwritten signature in black ink, reading "Diogo Pinheiro Lopes", is written over a horizontal line.

(Diogo Pinheiro Lopes)

## Agradecimentos

Ao Dr. Miguel Saraiva, agradeço por ter aceitado a orientação da minha dissertação, pela disponibilidade e constante motivação e por ter demonstrado sempre paciência e compreensão ao longo de todas as fases deste trabalho. Queria agradecer também por me ter dado a oportunidade de entrar em contacto com esta comunidade e com a realidade da sua abordagem em ambiente hospitalar.

À Professora Carolina Lemos e à Dra. Lia Ferreira, agradeço a preocupação e disponibilidade que demonstraram ao longo da realização deste projeto.

Aos meus pais e irmão, agradeço a motivação e o suporte que me deram durante todo este processo.

À minha amiga e colega de curso, Ana Beatriz Vieira, agradeço a companhia e os momentos que partilhamos na realização dos nossos projetos.

## Resumo

**Introdução:** Uma pessoa transgénero ou simplesmente trans, apresenta uma identidade e/ou expressão de género que difere do que seria expectável culturalmente de acordo com o seu sexo atribuído à nascença. Por sua vez, esta incongruência resulta frequentemente num sofrimento psicopatológico clinicamente significativo, o qual é classificado pelo DSM 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th version*) como disforia de género. Um dos pilares do seu tratamento consiste na terapêutica hormonal de afirmação de género (THAG), a qual se baseia na administração periódica de testosterona (masculinizante) ou de estrogénio e antiandrogénios (feminizante) de modo a despoletar alterações no sentido do género expressado. Dentro dos efeitos deste tratamento, os mais evidentes, como aquisição de uma voz mais grave e aumento da pilosidade na terapêutica masculinizante e desenvolvimento da glândula mamária e diminuição da pilosidade na terapêutica feminizante, são bem conhecidos e compreendidos, porém, ainda existem poucos dados sobre os efeitos da THAG na estrutura e funcionamento do sistema nervoso e no estado psicológico.

**Objetivo:** Esta revisão tem como objetivo descrever as alterações neurológicas, estruturais e funcionais, e psicológicas associadas à THAG em pessoas utentes com não congruência de género.

**Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura que incluiu ensaios clínicos randomizados e não randomizados, revisões sistemáticas e revisões narrativas retirados das bases de dados *Pubmed* e *Web of Science*.

**Resultados/Discussão:** Em relação às alterações neurológicas, verifica-se que a THAG induz alterações estruturais e funcionais significativas. O tratamento hormonal com testosterona está associado a um aumento do volume de substância cinzenta (VSC), da espessura cortical e do volume cerebral total, a uma redução dos ventrículos e à masculinização de estruturas como o hipotálamo e a substância branca. Pelo contrário, a THAG com estrogénios e antiandrogénios está associada a uma diminuição da VSC e da espessura cortical, ao aumento do volume ventricular e à feminização do hipotálamo. Foi evidenciado ainda que ambas as modalidades de THAG não apresentam efeitos significativos em algumas estruturas como o putamen, a amígdala e o hipocampo. A nível funcional, a testosterona provoca melhorias nos aspetos visuais da memória e altera a lateralização da amígdala e o processamento de expressões faciais em direção a padrões típicos masculinos. Por outro lado, a THAG com estrogénios e antiandrogénios não apresenta influência significativa em nenhum aspeto da memória nem na lateralização funcional durante a realização de tarefas. Em relação ao efeito da THAG na performance em tarefas de cognição (rotação mental e fluência

verbal) e na conectividade funcional em repouso (rs-FC), a evidência analisada não é consensual. No que diz respeito às alterações psicológicas, os dados são consistentes, revelando que a THAG reduz os sintomas de ansiedade e depressão, a ideação suicida e melhora a imagem corporal, contribuindo para um bom funcionamento social, uma melhor saúde mental e uma melhor qualidade de vida, sendo a destransição um fenómeno raro.

**Conclusão:** A THAG promove alterações neurológicas, estruturais e funcionais, e psicológicas que aproximam o indivíduo trans do género expressado, considerando-se ser a abordagem mais eficaz no tratamento da disforia de género.

**Palavras-Chave:** transgénero, tratamento hormonal de afirmação de género, testosterona, estrogénio, dimorfismo sexual cerebral, identidade de género.

# Abstract

**Introduction:** Transgender people, or simply trans, are those whose gender identity and/or expression differs from what is culturally expected based on their sex assigned at birth. This incongruence often leads to clinically significant psychological distress, which is classified as gender dysphoria by the DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition). One of the pillars of gender dysphoria treatment is gender-affirming hormone therapy (GAHT), which involves the periodic administration of testosterone (masculinising) or oestrogen and antiandrogens (feminising) in order to induce changes aligned with the expressed gender. Among the effects of this treatment, the most prominent, such as deepening of the voice and increased body hair in masculinising therapy, and breast development and reduced body hair in feminising therapy, are well known and understood. However, data on the effects of GAHT on brain structure and function, as well as on psychological outcomes, remain limited.

**Objective:** This review aims to describe the neurological, structural and functional, and psychological changes associated with GAHT in individuals experiencing gender incongruence.

**Methods:** A narrative literature review was conducted, including randomised and non-randomised clinical trials, systematic reviews, and narrative reviews retrieved from the *PubMed* and *Web of Science* databases.

**Results/Discussion:** Regarding neurological changes, GAHT induces significant structural and functional alterations. Treatment with testosterone is associated with increases in grey matter volume (GMV), cortical thickness, and total brain volume, along with ventricular volume reduction and masculinisation of the hypothalamus and white matter. In contrast, GAHT with oestrogens and antiandrogens is associated with decreased GMV and cortical thickness, increased ventricular volume, and feminisation of the hypothalamus. Notably, both modalities of GAHT appear to have no significant effects on certain structures such as the putamen, amygdala, and hippocampus. Functionally, testosterone improves visual aspects of memory and shifts amygdala lateralisation and facial emotion processing towards patterns typically seen on cis men. On the other hand, GAHT with oestrogens and antiandrogens does not show significant influence on any aspect of memory or functional lateralisation during task performance. Regarding cognitive task performance (mental rotation and verbal fluency) and resting-state functional connectivity (rs-FC), the findings across studies are inconsistent. In terms of psychological effects, the evidence shows consensus that GAHT reduces symptoms of anxiety and depression, and suicidal ideation, and improves body image,

contributing to better social functioning, improved mental health, and quality of life. Detransition appears to be a rare event.

**Conclusion:** GAHT promotes neurological and psychological changes that shift the trans individual development towards that of their expressed gender and is therefore considered the most effective approach for the treatment of gender dysphoria.

**Keywords:** transgender, gender-affirming hormone therapy, testosterone, oestrogen, brain sexual dimorphism, gender identity.

## Lista de abreviaturas/acrónimos

**BDI:** *Beck Depression Inventory*

**BOLD:** *blood oxygen level-dependent*

**BUT:** *Body Uneasiness Test*

**CESD-R:** *Center for Epidemiologic Studies Depression scale*

**DMN:** *default mode network*

**DSM-5:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th version*

**DTI:** *diffusion tensor imaging*

**EOA:** emissões otoacústicas evocadas

**FA:** anisotropia fracional

**FC:** conectividade funcional

**GAF:** *Global Assessment of Functioning Scale*

**GIDYQ-AA:** *Gender Identity/Gender Dysphoria questionnaire*

**HAD-A:** *HAD-Anxiety*

**HAD-D:** *HAD-Depression*

**HADS:** *Hospital Anxiety and Depression Scale*

**LTM:** lobo temporal medial

**PAL:** aprendizagem por pares associados (paired associate learning)

**PHQ-9\_***Modified for teens:* *The Patient Health Questionnaire Modified for teens*

**QLES-Q-SF:** *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*

**RM:** ressonância magnética

**ROCF:** teste da figura complexa de Rey-Osterrieth

**RSN:** redes funcionais em estado de repouso

**rs-FC:** conectividade funcional em estado de repouso (*resting state – functional connectivity*)

**SADS:** *Anxiety and Distress Scale*

**SAS:** *Zung Self-Rating Anxiety Scale*

**SCL-90:** *Symptom Checklist-90*

**SCL-90-R:** *Symptom Checklist 90-Revised*

**SDS:** *Zung Self-Rating Depression Scale*

**SFAN:** sexo feminino atribuído à nascença

**SMAN:** sexo masculino atribuído à nascença

**SQUALA:** *Subjective Quality of Life Analysis*

**SSEI:** *Social Self-Esteem Inventory*

**THAG:** terapêutica hormonal de afirmação de género

**VSC:** volume de substância cinzenta

# Índice

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introdução</b> .....                                        | <b>1</b>  |
| <b>Metodologia</b> .....                                       | <b>3</b>  |
| Critérios de elegibilidade .....                               | 3         |
| Estratégia de pesquisa e fontes de informação .....            | 3         |
| Seleção de dados .....                                         | 3         |
| <b>Dimorfismo sexual do cérebro</b> .....                      | <b>4</b>  |
| <b>Alterações neurológicas</b> .....                           | <b>6</b>  |
| <b>Alterações Estruturais</b> .....                            | <b>6</b>  |
| Volume cerebral e hipotálamo .....                             | 7         |
| Espessura cortical .....                                       | 8         |
| Substância cinzenta .....                                      | 9         |
| Substância branca .....                                        | 10        |
| Lobo temporal medial, corpo estriado e outras estruturas ..... | 12        |
| <b>Alterações Funcionais</b> .....                             | <b>14</b> |
| Imagiologia por RM funcional baseada em tarefas .....          | 16        |
| Conetividade funcional em estado de repouso .....              | 18        |
| Memória .....                                                  | 22        |
| Emoções .....                                                  | 24        |
| <b>Alterações psicológicas</b> .....                           | <b>27</b> |
| Depressão e ansiedade .....                                    | 28        |
| Risco de suicídio .....                                        | 30        |
| Funcionamento social e imagem corporal .....                   | 30        |
| Arrependimento .....                                           | 32        |
| <b>Discussão</b> .....                                         | <b>34</b> |
| <b>Conclusão</b> .....                                         | <b>35</b> |
| <b>Referências Bibliográficas</b> .....                        | <b>36</b> |
| <b>Anexos</b> .....                                            | <b>43</b> |

## Introdução

A identidade e/ou expressão de género é definida pela forma como uma pessoa se identifica internamente independentemente do sexo a que lhe foi atribuído à nascença<sup>1-4</sup>. O seu desenvolvimento é um processo complexo que envolve interações multifatoriais tendo componentes genéticos, hormonais, sociais e psicológicos<sup>5,6</sup>. Em indivíduos cisgénero ou simplesmente cis, a identidade de género desenvolve-se em concordância com o sexo a que lhe foi atribuído à nascença, o qual é baseado na anatomia do sistema reprodutor<sup>1,3-5</sup>. No entanto, uma pessoa transgénero ou simplesmente trans, apresenta uma identidade e/ou expressão de género que difere do que seria expectável culturalmente de acordo com o seu sexo atribuído à nascença<sup>1-3,5,7-10</sup>. Na grande maioria dos estudos, é estabelecido um foco apenas na população transgénero binária, isto é, homens ou mulheres trans, não sendo considerada a existência de outros indivíduos no espectro do género, que incluem aqueles que se identificam como tendo uma identidade género não binária<sup>3</sup>.

De acordo com a 11ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças, incongruência de género é a marcada e persistente incongruência entre o género experienciado pelo indivíduo e sexo que lhe foi designado à nascença<sup>5,8,11</sup>. Por sua vez, de acordo com o DSM 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th version*), é definido como disforia de género o quadro de sofrimento psicopatológico clinicamente significativo que pode resultar desta condição<sup>1,3,4,9,11</sup>. Em alguns casos, esse sofrimento leva à necessidade de uma transição social e/ou somática através de terapêutica hormonal de afirmação de género (THAG) e/ou cirurgias<sup>1,2,5,7,8,10</sup>.

O seu tratamento pode ser baseado em vários pilares<sup>2</sup>, sendo a THAG habitualmente um dos mais fundamentais<sup>12,13</sup>. Em homens trans e pessoas não-binárias transmasculinas pode ser realizada terapêutica masculinizante através da administração periódica de testosterona<sup>7</sup>, enquanto que em mulheres trans e pessoas não-binárias transfemininas é, geralmente, empregue uma combinação de estrogénio e antagonistas de androgénios<sup>3,9,10,14,15</sup>, por sua vez, em indivíduos mais jovens podem ser utilizados análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRHa) de forma a suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e, consequentemente, o desenvolvimento pubertário<sup>16-18</sup>. No decorrer deste tratamento verificam-se várias alterações físicas, como aquisição de uma voz mais grave e aumento da pilosidade facial e corporal na terapêutica masculinizante<sup>19-21</sup>, e desenvolvimento da glândula mamária e diminuição da pilosidade na terapêutica feminizante<sup>22</sup>. Já o tratamento com GnRHa tem como objetivo suspender temporariamente a puberdade, e, consequentemente, o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários,

permitindo que as crianças ou adolescentes sob este tratamento completem o seu desenvolvimento psicossocial e atinjam um melhor entendimento subjetivo da sua identidade de gênero antes de iniciarem a THAG<sup>16,18,23</sup>.

A THAG tem sido associada a uma melhoria substancial de várias condições psicopatológicas, incluindo ansiedade e depressão, e melhoria acentuada da satisfação em relação à autoimagem corporal<sup>4,22,24-27</sup>. Porém, ainda existem poucos dados sobre as possíveis alterações neurológicas, que possam ocorrer como consequência da THAG, nomeadamente a nível da estrutura e funcionalidade cerebrais<sup>3</sup>.

A presença de dimorfismo sexual no sistema nervoso central é algo bem documentado na população cisgênero<sup>3</sup>. A nível estrutural, por exemplo, vários estudos verificaram um maior volume cerebral total em homens cis bem como uma maior proporção relativa de substância branca<sup>1,3</sup>. Já a nível funcional, as mulheres cis apresentam melhor desempenho em tarefas de fluência verbal e destreza manual fina enquanto que indivíduos cisgênero do sexo masculino demonstram melhores capacidades visuoespaciais<sup>3</sup>. Já na população transgênero, ainda existe algum conflito de dados sobre se a neuroanatomia de indivíduos transgênero naíves de THAG apresenta maior semelhança com a daqueles com o mesmo sexo à nascença ou com a dos que expressam o mesmo gênero<sup>3,6</sup>. Ainda que formuladas diversas teorias sobre os fatores que mais influenciam este dimorfismo, existe algum consenso na literatura sobre a influência das hormonas sexuais neste processo<sup>12</sup>. Neste aspeto, os indivíduos com disforia de gênero que procuram iniciar THAG oferecem uma oportunidade única para estudar os efeitos destas hormonas de forma ética, uma vez que fazem parte do seu tratamento<sup>15,28-31</sup>. Assim, tem havido um interesse crescente em estudar a morfologia e a funcionalidade cerebral em pessoas expostas a THAG, sendo utilizados para este efeito métodos como testes de cognição e ressonância magnética funcional<sup>3</sup>.

Atualmente, os resultados dos estudos já realizados, obtidos através da avaliação da morfologia do cérebro bem como dos padrões de ativação em repouso e durante tarefas de cognição, apresentam alguma inconsistência, por vezes revelando diferenças entre indivíduos trans e indivíduos cis com o mesmo sexo à nascença, ausência de diferenças e situações intermédias com a presença concomitante de diferenças e semelhanças entre indivíduos trans, mulheres cis e homens cis<sup>2,5,6,32</sup>. Além disso, muitas destas investigações revelam dados de difícil análise devido à presença de variáveis extrínsecas como orientação sexual, fatores genéticos, fatores hormonais e tamanho da amostra, pelo que os mecanismos responsáveis pela disforia de gênero e, mais especificamente, pelas mudanças na estrutura e função cerebrais ainda não são completamente compreendidos<sup>5</sup>.

## **Metodologia**

### **Crítérios de elegibilidade**

Foram incluídos nesta revisão ensaios clínicos randomizados e não randomizados, revisões sistemáticas e revisões narrativas, redigidos em língua inglesa ou portuguesa, sem restrição temporal, que incluíssem pessoas com não congruência de género sob terapêutica hormonal de afirmação de género. Foram excluídos desta revisão os artigos cujo texto integral não estava disponível.

### **Estratégia de pesquisa e fontes de informação**

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados *Pubmed* e *Web of Science*, no período compreendido entre janeiro de 2025 e 9 de março de 2025. Para a construção da equação de pesquisa, foram utilizados descritores padronizados pelo *Medical Subject Headings*:

"*Transgender*", "*Gender-affirming hormone treatment*" e "*Brain sexual dimorphism*". A equação de pesquisa utilizada foi: (Gender-affirming hormone therapy OR Gender-Affirming Hormone Use Or Gender-affirming hormonal treatment OR hormone treatment) AND (transgender OR transsexual OR trans) AND (impact OR changes OR effect) AND (anxiety OR body image OR suicide OR regret OR brain function\* OR brain anatomy OR brain dimorphism).

### **Seleção de dados**

Os artigos duplicados foram removidos com o auxílio do *software* EndNote. A seleção dos estudos foi realizada em duas fases: numa primeira fase, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos; apenas os artigos considerados potencialmente relevantes foram posteriormente avaliados na íntegra.

## Dimorfismo sexual do cérebro

Vários estudos de neuroimagem tanto *in vivo* como *post-mortem* sugerem a existência de um cérebro sexualmente dimórfico, com diferenças tanto a nível anatómico como funcional<sup>1,9</sup>. O desenvolvimento do cérebro humano é um processo dinâmico que é regulado por vários fatores, dentro deles alguns endócrinos<sup>1</sup>. De modo a explorar o papel da secreção de hormonas gonadais no período pré-natal na diferenciação sexual do cérebro, foram realizados vários estudos que acabaram por demonstrar que estas hormonas possuíam efeitos organizacionais e ativacionais<sup>1</sup>.

Segundo Nguyen et al., considera-se que a presença do androgénio testosterona e a sua aromatização para estradiol na placenta leva a que o cérebro fetal se organize num fenótipo considerado masculino, por sua vez a menor produção de androgénios pelo feto feminino e a elevada afinidade da alfa-fetoproteína a estrogénio levam ao desenvolvimento de um cérebro fetal com fenótipo considerado feminino<sup>3,4</sup>. Ristori et al. referem que este processo ocorre por volta do último trimestre da gravidez e que se prolonga após a puberdade, sendo que as áreas previamente diferenciadas são ativadas pelas mesmas hormonas a que haviam sido expostas no período pré-natal<sup>1,4</sup>. Na sequência desta teoria, criou-se uma hipótese, ainda que não universalmente aceite, para a origem da disforia de género, a qual resultaria da incongruência entre a diferenciação genital e a diferenciação cerebral<sup>1</sup>.

Cada vez mais se têm realizado estudos com o objetivo de avaliar o impacto da exposição a hormonas sexuais no período pré-natal na identidade de género<sup>1</sup>. A exposição pré-natal a androgénios tem sido explorada através de estudos realizados na população geral, com recurso a medidas indiretas, como a razão 2D:4D (relação entre o segundo e o quarto dedo)<sup>1</sup>. Contudo, ainda que este método tenha potencial como bom indicador da exposição pré-natal a androgénios, segundo a revisão por Ristori et al., não foi identificada uma relação relevante entre a razão 2D:4D e a identidade de género<sup>1</sup>. Outro indicador indireto de exposição pré-natal a hormonas sexuais é a emissão otoacústica, particularmente as emissões otoacústicas evocadas (EOA)<sup>1</sup>. Este parâmetro apresenta discrepâncias entre sexos, sendo as EOAs mais fracas no sexo masculino<sup>1</sup>. No entanto, mulheres trans apresentam uma EOA mais típica do sexo feminino, corroborando a hipótese de que estiveram expostas a níveis mais baixos de androgénios durante o desenvolvimento inicial<sup>1</sup>. Ristori et al. referem ainda que a exposição pré-natal a anticonvulsivantes, os quais interferem com o metabolismo dos esteroides sexuais, está associada ao desenvolvimento de disforia de género, o que demonstra uma vez mais a importância da exposição a hormonas sexuais durante o período intrauterino<sup>1</sup>.

Na mesma revisão pelo autor previamente referido são ainda mencionados alguns estudos realizados com indivíduos intersexo, isto é, indivíduos que nascem com características sexuais que não se enquadram nas definições tradicionais de masculino ou feminino<sup>1</sup>. Devido à biologia inerente a esta população, estes estudos permitem verificar a forma como as hormonas sexuais interferem com o desenvolvimento de diferenças sexuais, em particular com a identidade de género<sup>1</sup>. Num estudo com mulheres com hiperplasia adrenal congénita (HAC), apesar de ter sido detetada uma maior prevalência de disforia de género em comparação à população de mulheres controlo, a maior parte dos indivíduos com HAC foram criadas como mulheres e desenvolveram identidade de género feminina. Assim, neste estudo não foi detetada uma relação relevante entre identidade de género e a gravidade da síndrome de HAC nem com o grau de virilização genital<sup>1</sup>. No entanto, usando como exemplo a população de indivíduos 46 XY com síndrome de insensibilidade aos androgénios completa (SIAC), onde se verifica ausência total de função do recetor de androgénios, a identidade de género feminina é habitualmente observada, o que nos indica que a identidade de género poderá depender da exposição pré-natal a androgénios<sup>1</sup>. Adicionalmente, indivíduos SFAN (sexo feminino atribuído à nascença) 46-XY com extrofia cloacal que realizaram orquiectomia na infância, podem apresentar masculinização do cérebro<sup>1</sup>. Deste modo, ainda que fatores culturais e ambientais tenham influência no desenvolvimento da identidade de género, a evidência observada em indivíduos intersexo confirma o papel fundamental da exposição pré-natal a androgénios na diferenciação sexual do cérebro<sup>1</sup>.

Verificando-se a importância das hormonas sexuais na determinação das características sexuais dimórficas do cérebro, mais informação pode ser retirada ao analisar o impacto da terapêutica hormonal em pessoas trans<sup>1</sup>.

## Alterações neurológicas

Em indivíduos transgénero, a THAG poderá influenciar características cerebrais tanto num nível anatómico como funcional, devido à elevada densidade de recetores de estrogénios e androgénios expressos nas substâncias cinzenta e branca<sup>1,7</sup>.

### Alterações Estruturais

Na revisão realizada por Nguyen et al.<sup>3</sup> são referidos vários aspetos do dimorfismo sexual a nível estrutural que são conhecidos atualmente. Estudos com RM (ressonância magnética) cerebral confirmaram que em média o volume intracraniano absoluto, o volume cerebral total, o volume de substância cinzenta e de substância branca, o volume de líquido cefalorraquidiano e o cerebelo são maiores em homens cis do que em mulheres cis<sup>3,6,15</sup>. Em relação à proporção de substância branca, esta é maior em homens cis, sendo que a proporção de substância cinzenta já é maior em mulheres cis<sup>1,3,15</sup>. O volume da subdivisão central da estria terminalis (BNST), uma região envolvida na regulação da ansiedade e stress, aparenta ser maior em homens cis do que em mulheres cis<sup>3</sup>. Por outro lado, as mulheres cis aparentam ter uma maior espessura cortical e um maior fluxo sanguíneo cerebral, ponderando-se ser resultado do efeito vasodilatador do estradiol<sup>3</sup>.

Outra área com dimorfismo sexual corresponde ao lobo temporal medial (LTM), principalmente devido à amígdala e ao hipocampo<sup>1,33</sup>. Em homens cisgénero, a amígdala é maior e com uma maior densidade de recetores de androgénios, enquanto que regiões do hipocampo são maiores em mulheres cisgénero, com maior densidade de recetores de estrogénios<sup>1,34</sup>. Algo que é comum a ambos os sexos é uma amígdala direita com maior volume que a esquerda<sup>33</sup>.

Diferenças sexuais também foram observadas noutras estruturas como no corpo estriado, no qual o putamen apresenta maior volume em homens cisgénero<sup>34</sup>, na espessura cortical, sendo que esta é maior em mulheres cisgénero em várias regiões quando comparada com a de homens cisgénero<sup>1</sup>, e no hipotálamo, o qual apresenta a estrutura com maior diferença volumétrica relacionada ao sexo no cérebro humano (concretamente, o terceiro núcleo intersticial do hipotálamo anterior (INAH-3), que é maior em homens cisgénero)<sup>35</sup>.

Dentro da população trans naíve de THAG, homens trans parecem apresentar um volume cerebral total similar ao da população de indivíduos com sexo feminino atribuído à nascença (SFAN)<sup>1</sup>. Já em mulheres trans, o volume cerebral total parece apresentar valores que se encontram entre os dois grupos de controlo (homens e mulheres cisgénero)<sup>1</sup>. Em relação a outros parâmetros como a

espessura cortical, o volume de substância cinzenta, a microestrutura da substância branca, a conectividade estrutural e a forma do corpo caloso, em indivíduos trans aparentam ser mais semelhantes com a de indivíduos cisgênero que partilham a mesma identidade de género do que os que partilham o mesmo sexo atribuído à nascença<sup>3</sup>.

### **Volume cerebral e hipotálamo**

Ainda que alterações no volume cerebral ocorram em paralelo com alterações no volume de substância cinzenta, falando apenas no volume cerebral total, são vários os estudos que demonstraram que este varia conforme a THAG realizada<sup>35</sup>.

A maior parte destes estudos documenta que, em mulheres trans, a THAG com estrogénio e antagonistas de androgénios resulta em diminuição do volume cerebral total, e que, em homens trans, a THAG com testosterona resulta num aumento do volume total do cérebro e do hipotálamo<sup>1,3,35</sup>.

Um desses estudos corresponde ao realizado por Hulshoff Pol et al.<sup>15</sup>, no qual homens e mulheres trans foram avaliados por RM antes e após terem iniciado THAG e posteriormente comparadas com controlos cisgênero de modo a avaliar o seu efeito na morfologia do cérebro. Assim, em comparação aos grupos de controlo cisgênero, a THAG com antiandrogénios e estradiol utilizada na transição de mulheres trans esteve associada a uma diminuição significativa do volume cerebral total ( $p=0,006$ ) e aumento do volume dos ventrículos (terceiro e laterais) ( $p=0,0001$ ), enquanto que a THAG com androgénios associada à transição de homens trans resultou num aumento significativo do volume total do cérebro ( $p=0,006$ ) e do hipotálamo ( $p=0,03$ ), e numa diminuição do volume dos ventrículos ( $p=0,0001$ )<sup>15</sup>. Sugere-se assim uma plasticidade da estrutura do cérebro que permite o seu desenvolvimento em direção ao sexo oposto quando sob a influência de hormonas sexuais<sup>15</sup>.

Considerando o papel do hipotálamo na regulação neuroendócrina, a sua elevada concentração de recetores de estrogénios e androgénios e sua associação a processos cognitivos e emocionais, esta estrutura aparenta ser um bom alvo de estudo sobre os efeitos da THAG<sup>20,35</sup>.

Konadu et al.<sup>35</sup> desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar as alterações no volume hipotalâmico e das respetivas subunidades após THAG. Para este efeito foram avaliados homens e mulheres trans antes e após terem começado THAG. Assim, verificou-se uma redução volumétrica significativa ( $p<0,01$ ) do hipotálamo e de várias subunidades em mulheres trans sob THAG, sugerindo um efeito negativo associado ao estradiol e/ou um efeito positivo ou anticatabólico

associado à testosterona, sendo por isso congruente com os dados de estudos prévios.<sup>35</sup> Não foram detetadas diferenças significativas em homens trans<sup>35</sup>.

Estudos recentes demonstraram que DWI (diffusion-weighted imaging), uma técnica que utilizada para avaliar a organização das fibras da substância branca e a densidade da substância cinzenta, permite avaliar a neuroplasticidade do hipotálamo humano<sup>20</sup>. Assim, Kranz et al.<sup>20</sup> conduziram um estudo para investigar a influência da THAG com testosterona na microestrutura hipotalâmica. Para este efeito, um grupo de homens trans foi avaliado 3 vezes, a primeira antes de iniciar a THAG, a segunda após 1 mês de tratamento e a terceira após 4 meses da primeira avaliação<sup>20</sup>. Os resultados revelaram que homens trans apresentam reduções na difusividade média na área hipotalâmica lateral relacionadas à testosterona, sendo que foram evidenciadas reduções significativas unilateralmente ( $p=0,024$ ) após 1 mês e bilateralmente ( $p<0,05$ ) após 4 meses de THAG com testosterona<sup>20</sup>. Além disso, aumentos no índice de androgénios livres e na biodisponibilidade de testosterona associados à THAG mostraram uma associação significativa ( $p<0,001$ ) com a magnitude das reduções na difusividade média<sup>20</sup>. Estes resultados mostram uma plasticidade microestrutural e alterações potencialmente associadas a esta plasticidade na atividade neuronal induzidas pela testosterona no hipotálamo, sugerindo que a THAG com testosterona promove alterações na microestrutura hipotalâmica aproximando-a de proporções típicas do sexo masculino<sup>20</sup>.

### **Espessura cortical**

Zubiaurre-Elorza et al.<sup>19</sup> desenvolveram um estudo para investigar os efeitos da THAG na espessura cortical de indivíduos transgénero. Para este efeito foram avaliados tanto homens como mulheres trans antes de iniciarem a THAG e 6 meses após terem começado<sup>19</sup>. Assim, após 6 meses de THAG com testosterona (homens trans), verificou-se um aumento significativo da espessura cortical ( $p<0,01$ ) bilateralmente no giro pós-central e unilateralmente nas áreas parietais inferiores, linguais, pericalcarinas e supramarginais do hemisfério esquerdo e na região rostral do lobo frontal e no cuneus do hemisfério direito<sup>19</sup>. Foi ainda revelada uma relação positiva significativa ( $p<0,05$ ) entre alterações na testosterona sérica e no índice de testosterona livre com alterações na espessura cortical das regiões parieto-temporo-occipitais<sup>19</sup>. Em contraste, após 6 meses de THAG com estrogénio (mulheres trans), verificou-se uma diminuição significativa ( $p<0,01$ ) da espessura cortical e um aumento do volume dos ventrículos<sup>19</sup>. Com estes dados foi possível concluir que a testosterona aumenta a espessura cortical em homens trans e que o espessamento do córtex está associado aos níveis séricos de testosterona<sup>19</sup>. Em contraste, concluiu-se também que o tratamento

com estrogénio e antiandrogénios está associado a uma diminuição da espessura cortical e das estruturas subcorticais que, consequentemente, induz a um alargamento do sistema ventricular<sup>19</sup>.

A investigação realizada por Kilpatrick et al.<sup>36</sup> obteve resultados concordantes, tendo documentado aumento da espessura cortical associada a THAG com testosterona e diminuição da espessura cortical associada a THAG com estrogénios e antiandrogénios.

O mecanismo pelo qual este processo ocorre ainda não é inteiramente compreendido, no entanto é ponderado se o espessamento do córtex na presença da testosterona está relacionado com os recetores de androgénios e estrogénios que existem no cérebro ou se é um resultado do efeito anticatabólico e anabólico dos androgénios<sup>19</sup>. Vários estudos associam estrogénios a diminuição da substância cinzenta, podendo isso explicar a diminuição da espessura cortical; porém, tendo sido considerado um efeito anabólico e anticatabólico da testosterona, a sua supressão em mulheres trans via antiandrogénios pode mais facilmente explicar as diminuições de espessura observadas, uma vez que o tecido nervoso fica privado de androgénios<sup>19</sup>.

### **Substância cinzenta**

Clemens et al.<sup>5</sup> conduziram um estudo com objetivo de estudar as diferenças entre o volume de substância cinzenta (VSC) entre indivíduos com incongruência de género e indivíduos cisgénero. Nesta investigação foram selecionadas as regiões mais frequentemente referenciadas noutros estudos por apresentarem maiores diferenças de VSC entre indivíduos trans e cisgénero, as quais consistem no tálamo, putamen, cerebelo, giro angular e giro pré-central<sup>5</sup>. O putamen foi a única região a mostrar aumento estatisticamente significativo do VSC entre indivíduos cis e transgénero<sup>5</sup>. Na comparação realizada entre os dois grandes grupos, o VSC do putamen era maior em todos os participantes transgénero em comparação aos cisgénero, tanto no hemisfério esquerdo como no direito ( $p < 0,05$ , ajustado para Bonferroni)<sup>5</sup>. Já quando comparados os 4 grupos entre si, foi verificado um VSC maior em mulheres trans do que em mulheres cis em ambos os hemisférios ( $p < 0,05$ , ajustado para Bonferroni)<sup>5</sup>. Adicionalmente, foi evidenciado também um VSC maior em mulheres trans em comparação a homens trans no putamen direito ( $p < 0,05$ , ajustado para Bonferroni)<sup>5</sup>. Assim, verifica-se que as características neuroanatômicas do putamen estão associadas com a identidade de género e não com o sexo biológico, o que é corroborado pela ausência de diferenças significativas entre mulheres e homens cisgénero<sup>5</sup>. Considerando que o putamen desempenha um papel crucial nos processos cognitivos relacionados com a imagem corporal, e tendo em conta os resultados supramencionados, esta região do cérebro aparenta ter algum envolvimento na disforia de género<sup>5</sup>.

Clemens et al.<sup>5</sup> afirmam que as diferenças no putamen não são influenciadas pela terapia hormonal de afirmação de género, sendo uma afirmação suportada pelo estudo de Meuller et al.<sup>34</sup>. Neste estudo de Meuller et al.<sup>34</sup> foi descrito também um aumento significativo do VSC total ( $p < 0,01$ ) após 6 meses de THAG com testosterona em homens trans e uma diminuição significativa do VSC total, principalmente a nível subcortical ( $p < 0,0001$ ) após 6 meses de THAG com estrogénio em mulheres trans<sup>19</sup>.

Kranz et al.<sup>37</sup> concluíram que as hormonas sexuais administradas nos homens e mulheres trans têm efeitos opostos no VSC. O tratamento com testosterona nos homens trans tem um efeito anticatabólico no volume cerebral, resultando em VSC maiores nas regiões subcorticais como o tálamo e o globo pálido<sup>37</sup>. Por outro lado, o tratamento com bloqueadores de androgénios e estrogénio nas mulheres trans reduz o VSC no hipotálamo, no tálamo, no globo pálido e no hipocampo<sup>5,37</sup>.

### **Substância branca**

Diferenças sexuais do cérebro também se encontram presentes na substância branca, tendo já sido realizados alguns estudos na população transgénero de forma a estudar não só a singularidade destas estruturas nestes indivíduos, mas também o efeito que a THAG pode exercer nestas mesmas regiões<sup>1</sup>. A técnica mais adequada para este efeito corresponde a *Difusion Tensor Imaging* (DTI), dado que tem vindo a mostrar sensibilidade para detetar diferenças entre sexos na substância branca e o efeito de tratamentos farmacológicos nestas estruturas<sup>7,38</sup>. Neste tipo de exames é utilizada a medição da FA que está relacionada com a disposição das fibras mielinizadas e que nos indica a coerência da substância branca e a organização axonal<sup>1,7,38</sup>.

Num estudo realizado por Rametti et al., foi utilizada DTI para investigar se a substância branca de homens trans naíves de THAG era mais semelhante à de pessoas com o mesmo sexo biológico ou com a mesma identidade de género<sup>7,38</sup>. Assim, foram evidenciadas diferenças sexuais na microestrutura da substância branca de alguns fascículos cerebrais<sup>38</sup>. Em comparação ao grupo de controlo de mulheres cis, o grupo de homens trans apresentou valores de anisotropia fracional (FA) maiores nas partes anteriores e posteriores do fascículo longitudinal superior direito e no forceps menor<sup>7,38</sup>. Contudo no trato corticoespinhal, os valores de FA foram significativamente maiores no grupo de homens trans em comparação a mulheres cis e significativamente mais baixos em comparação a homens cis<sup>7,38</sup>. Como tal, considera-se que para alguns fascículos envolvidos em funções cognitivas superiores, a substância branca em homens trans é mais semelhante a pessoas que partilham a mesma identidade de género do que o mesmo sexo biológico<sup>7,38</sup>.

Com este pretexto, se homens trans apresentam alguma masculinização dos valores de FA seria expectável que o oposto fosse verdade para mulheres trans, pelo que Rametti et al.<sup>38</sup> conduziu um novo estudo para verificar esta premissa. O objetivo seria investigar se a substância branca de mulheres trans naíves de THAG seria mais semelhante à de indivíduos com o mesmo sexo biológico ou à de indivíduos que têm a mesma identidade de género<sup>38</sup>. De acordo com os resultados obtidos, no grupo de mulheres trans, os valores de FA foram significativamente ( $p=0,001$ ) diferentes de ambos os controlos em todos os fascículos que evidenciaram diferenças associadas ao sexo, sendo estes os fascículos longitudinais superiores direito e esquerdo, o forceps menor, o giro do cíngulo e o trato corticoespinhal<sup>38</sup>. Estes resultados mostraram que o padrão da microestrutura da substância branca em mulheres trans naíves de THAG se encontra entre os padrões dos controlos femininos e masculinos<sup>38</sup>. A natureza destas diferenças sugere que durante o desenvolvimento cerebral de mulheres trans alguns fascículos não sofrem o processo de masculinização completa<sup>38</sup>.

No que diz respeito a processos de masculinização e feminização, de acordo com estes estudos verifica-se que, em homens trans naíves de THAG, os fascículos longitudinais superiores e o forceps menor se encontram masculinizados enquanto que o trato corticoespinhal aparenta estar incompletamente feminizado, apresentando valores de FA que se encontram entre aqueles presentes em homens e mulheres cis<sup>38</sup>. Pelo contrário, em mulheres trans naíves de THAG, os fascículos longitudinais superiores, o forceps menor, o giro do cíngulo e o trato corticoespinhal apresentam uma masculinização incompleta, isto porque os valores de FA obtidos também se encontram entre aqueles correspondentes aos controlos cisgénero, sendo que a diferença com ambos foi sempre significativa<sup>38</sup>.

A investigação realizada por Kranz et al.<sup>39</sup> também documentou diferenças na substância branca entre mulheres e homens trans naíves de THAG e mulheres e homens cis. A avaliação foi realizada através da determinação dos valores de FA e difusividade média por DTI e a sua comparação entre os grupos<sup>39</sup>. Assim, verificaram-se diferenças significativas ( $p<0,05$ ) nos valores de difusividade média entre todos os grupos, sendo que o grupo com os maiores valores corresponde às mulheres cis, decrescendo de forma progressiva para os homens trans, mulheres trans e por fim os homens cis com os valores mais baixos<sup>39</sup>. Neste estudo não foram detetadas diferenças significativas nos valores de FA<sup>39</sup>. Deste modo, estes resultados evidenciaram que a microestrutura da substância branca em mulheres e homens trans se encontra entre os padrões de controlo de homens e mulheres cis, concordando por isso com o que Rametti et al.<sup>38</sup> documentaram<sup>39</sup>.

Tendo por base estes dados e considerando outros estudos que evidenciaram alguns efeitos da testosterona, como um aumento do volume de substância branca em adolescentes (Perrin et al.) e

aumento do tamanho total do cérebro e do hipotálamo em homens trans (Hulshoff Pol et al.<sup>15</sup>), Rametti et al.<sup>7</sup> desenvolveram um novo estudo com o objetivo de investigar se a THAG surtiria algum efeito na microestrutura da substância branca em homens trans. Para este efeito, os participantes foram avaliados por DTI 2 vezes, uma antes de iniciarem a THAG e outra após pelo menos 7 meses de terem começado o tratamento<sup>7</sup>. Assim, ao fim de pelo menos 7 meses de THAG foram evidenciadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) nos valores de FA do trato corticoespinhal direito e do fascículo longitudinal superior direito, sendo estas o resultado de uma masculinização destes feixes<sup>7</sup>. Adicionalmente, foi ainda observado que o aumento da FA poderia ser previsto pelo índice de testosterona livre do indivíduo pré-THAG, sendo que quanto maior fosse este parâmetro pré-THAG maior seria a elevação da FA durante a THAG nos feixes previamente mencionados<sup>7</sup>. Considerando que a testosterona apresenta efeitos moduladores no citoesqueleto dos axónios e que alterações na microestrutura dos axónios afetam os valores de FA, é possível inferir que esta relação anatomofuncional entre androgénios e substância branca pode ser responsável pelos valores de FA observados nos homens trans sob THAG<sup>7</sup>. Com os resultados desta investigação foi possível verificar que a testosterona atua na microestrutura da substância branca, exercendo um efeito modulador na disposição e organização dos feixes, provocando a sua masculinização, sendo que esta parece ocorrer de forma seletiva, afetando apenas aqueles que já se encontravam organizados de forma masculina ou incompletamente feminizados<sup>7</sup>.

### **Lobo temporal medial, corpo estriado e outras estruturas**

Num estudo realizado por Mueller et al.<sup>34</sup>, com o objetivo de avaliar os efeitos neuroanatômicos da THAG, foram avaliados homens e mulheres trans sob THAG e comparados com homens e mulheres cis. Assim, foi demonstrado que os volumes neuroanatômicos médios da amígdala e do putamen foram significativamente maiores ( $p < 0,05$ ) em mulheres trans do que em mulheres cis, mas não apresentaram diferenças com homens cis, os quais partilham o mesmo sexo à nascença<sup>34</sup>. Já o corpo caloso revelou volumes menores em mulheres trans em comparação a mulheres cis, e não apresentou diferenças com homens cis<sup>34</sup>. Isto indica-nos que as mulheres trans apresentam mais semelhanças a indivíduos que partilham o mesmo sexo à nascença do que aqueles que expressam o mesmo género<sup>34</sup>. Por outro lado, os homens trans apresentaram um maior volume do núcleo accumbens e um menor terceiro ventrículo ( $p < 0,05$ ), em comparação a mulheres cis, e, em comparação a homens cis, revelaram um menor volume do cerebelo ( $p < 0,05$ )<sup>34</sup>. Homens trans apresentaram ainda um volume significativamente menor do giro fusiforme ( $p < 0,05$ ) do que homens e mulheres cis<sup>34</sup>. Em relação ao corpo caloso, não foram identificadas diferenças entre homens trans e mulheres cis, sendo este maior em ambos estes grupos quando comparados a

mulheres trans e homens cis<sup>34</sup>. Com isto, o terceiro ventrículo aparenta ser sensível à THAG ao contrário do corpo caloso, mostrando uma sensibilidade regional às hormonas<sup>34</sup>. Não foram detetadas diferenças significativas no hipocampo em nenhum dos grupos<sup>34</sup>. Ainda que algumas diferenças possam existir pré-THAG, este estudo mostra que tanto o hipocampo como a amígdala não sofrem alterações estruturais no sentido de se assemelharem mais ao género expressado após o tratamento hormonal<sup>34</sup>.

Os resultados deste estudo são concordantes com a literatura prévia, uma vez que acabam por mostrar que o cérebro exibe alguma plasticidade na presença de THAG, no entanto, as diferenças neuroanatómicas evidenciadas restringiram-se apenas a certas regiões específicas, sugerindo que as estruturas do cérebro não são uniformemente influenciadas pela THAG, e, enquanto que algumas estruturas se vão tornando cada vez mais semelhantes com aquelas presentes em pessoas com a mesma identidade de género, outras não sofrem alterações ou evoluem até uma posição intermédia<sup>34</sup>.

## Alterações Funcionais

O dimorfismo sexual do cérebro não acomete simplesmente a anatomia, abrangendo também as várias vertentes da cognição e funcionalidade<sup>1,10</sup>. Como tal, vários estudos focados nas diferenças neurofuncionais têm sido realizados utilizando métodos como imagiologia funcional baseada em tarefas cognitivas<sup>1</sup>.

Após anos de estudos na população cisgénero, existe evidência de que indivíduos do sexo feminino apresentam melhor performance em tarefas de fluência verbal, como construção de frases e nomeação de palavras, e destreza manual fina, enquanto que indivíduos do sexo masculino se destacam mais em tarefas visuoespaciais, como rotação mental<sup>1,3,8,10,28,29,40-43</sup>. Em relação ao papel das hormonas neste dimorfismo, foi demonstrado que tratamento hormonal, com testosterona ou estradiol, em indivíduos saudáveis ou com défices hormonais podem influenciar a performance cognitiva neste tipo de tarefas; por exemplo, em pessoas com SMAN, níveis elevados de testosterona salivar foram associados a melhores resultados em testes de tarefas visuoespaciais, enquanto que o estradiol foi associado a um efeito negativo na performance deste mesmo tipo de tarefas; já em pessoas com SFAN, níveis elevados de estrogénio resultantes da fase lútea do ciclo menstrual foram associados a uma melhor performance em tarefas de fluência verbal e destreza manual<sup>8,9,28,29,42</sup>. Considerando este pressuposto, estudos semelhantes foram conduzidos em indivíduos transgénero de forma a permitir adquirir informação relacionada com os efeitos organizacionais e ativacionais das hormonas sexuais no cérebro<sup>1</sup>. No entanto, aqueles com o intuito de investigar alterações cognitivas resultantes da THAG apresentam resultados inconsistentes<sup>9,44</sup>.

Em estudos mais antigos realizados por van Goozen et al.<sup>42</sup>, foi evidenciada uma melhoria na performance em tarefas de fluência verbal e uma deterioração na performance em tarefas visuoespaciais em mulheres trans após 3 meses de THAG com estrogénios ( $p < 0,01$ )<sup>9,42</sup>; já o oposto foi verificado em homens trans, nos quais após 3 meses de THAG com androgénios se observou uma melhoria na performance em tarefas visuoespaciais e uma deterioração na performance em tarefas de fluência verbal ( $p < 0,05$ )<sup>41,42</sup>. Os dados retirados destes estudos demonstraram que a administração de androgénios em indivíduos com SFAN causa uma masculinização do funcionamento cognitivo<sup>41,42</sup> e a administração de estrogénios e antiandrogénios em indivíduos com SMAN tem um efeito oposto<sup>42</sup>.

Contudo, estudos mais recentes conduzidos por Wisniewski et al. e Miles et al. não conseguiram replicar estes resultados<sup>9</sup>. Ao comparar mulheres trans sob THAG e homens cisgénero, Wisniewski et al.<sup>43</sup> investigaram os efeitos da THAG na cognição e na lateralização funcional. O esperado seria

uma feminização e/ou desmasculinização da lateralização e da performance cognitiva em mulheres trans em comparação a homens cis, porém, contrariamente à literatura prévia e ao hipotetizado, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em nenhum dos aspetos avaliados ( $p>0,05$ ), não se verificando uma associação direta entre o tratamento hormonal e uma melhor ou pior performance cognitiva<sup>43</sup>.

Do mesmo modo, Miles et al.<sup>28</sup> realizaram uma investigação de forma a investigar a possível associação entre estrogénio e cognição. Este estudo abordou também vertentes relacionadas com o efeito da THAG com estrogénios na memória<sup>28</sup>, sendo estes resultados expostos mais à frente. Em relação à amostra deste estudo, foram instituídos dois grupos de mulheres trans, um grupo foi testado antes de iniciar a THAG e passado 3 a 12 meses de tratamento, já o outro grupo constituído por mulheres trans propostas a cirurgia de afirmação de género, foram testadas enquanto sob THAG e depois novamente após 8 semanas mínimas de suspensão da THAG pré-cirurgia<sup>28</sup>. O objetivo seria semelhante aos estudos previamente mencionados, verificar se a exposição a estrogénio devido à THAG melhorava a performance nas capacidades cognitivas nas quais as mulheres cis tendem a sobressair, e se levava a um pior desempenho nas capacidades cognitivas em que os homens cis, em geral, apresentam vantagem<sup>28</sup>. No entanto, contrariamente ao esperado, nenhum dos grupos revelou diferenças significativas em nenhum dos testes efetuados<sup>28</sup>. Adicionalmente, não foi evidenciada uma associação significativa entre a dose ou duração da THAG e alterações na performance cognitiva<sup>9,28</sup>.

Em comparação aos outros estudos referidos, o estudo de Miles et al.<sup>28</sup> utilizou uma amostra mais ampla e analisou um espectro mais amplo de resultados cognitivos e de memória. Para além disso, as avaliações foram repetidas várias vezes, pelo que podemos atribuir a esta investigação um elevado poder estatístico<sup>28</sup>. Assim, é demonstrado que a THAG com estrogénio associada à transição de mulheres trans não apresenta uma influência significativa na cognição, mais especificamente melhorias na fluência verbal e deterioração da performance em tarefas de rotação mental<sup>19,28</sup>.

Indivíduos transgénero apresentam peculiaridades nos padrões estruturais e funcionais relacionados com a perceção corporal, como a insula, o córtex cingulado, o córtex pré-cúneo, córtex medial pré-frontal, o giro angular esquerdo e o córtex superior parietal<sup>40,45</sup>. Aliás, alguns estudos, como aquele conduzido por Smith et al.<sup>23</sup>, afirmam que pessoas transgénero apresentam várias áreas com conectividade funcional peculiar, sugerindo que o cérebro destes indivíduos não se encontra, de forma uniforme, totalmente masculinizado ou feminizado<sup>40</sup>.

## **Imagiologia por RM funcional baseada em tarefas**

Estudos realizados com RM funcional baseados em tarefas baseiam-se na análise do cérebro enquanto este realiza tarefas, como por exemplo rotação mental de um objeto tridimensional, na qual os homens e mulheres cis apresentam performances diferentes consistentemente<sup>8,9,38</sup>. Falando especificamente na tarefa de rotação mental, esta consiste em decidir se dois objetos têm formas idênticas quando percebidos por perspectivas diferentes, para isso é necessário que um dos objetos seja mentalmente rodado e posteriormente comparado com o objeto de referência de forma a que seja possível tomar a decisão se são ou não coincidentes<sup>8,9</sup>. Considera-se que as áreas mais envolvidas neste tipo de tarefa correspondem aos lobos parietais superiores e aos campos oculares frontais<sup>8</sup>.

Atualmente ainda são poucos os estudos que abordam os efeitos da THAG no desempenho em tarefas visuoespaciais<sup>8</sup>. Um dos primeiros estudos a abordar este tema foi conduzido por Slabbekoorn et al.<sup>46</sup>, no qual se verificou que, em relação a tarefas de rotação mental, mulheres trans naíves de THAG apresentavam uma performance melhor do que homens trans naíves de THAG, no entanto, após 10 meses de terapêutica hormonal os resultados inverteram-se<sup>8</sup>. Num outro estudo conduzido por Haraldsen et al.<sup>47</sup>, o grupo de investigadores concluiu que indivíduos com disforia de género não tratados apresentavam performances semelhantes com indivíduos com o mesmo sexo atribuído à nascença e não com a mesma identidade de género, afirmando que após THAG não se verificaram alteração dos resultados, concluindo-se que a terapêutica hormonal não apresentava efeito na performance de tarefas de rotação mental<sup>8</sup>.

Sommer et al.<sup>48</sup> conduziram um estudo para avaliar o efeito da THAG na lateralização da ativação cerebral em pessoas com disforia de género<sup>33</sup>. Estes autores investigaram o efeito da THAG com estrogénio (mulheres trans) e da THAG com testosterona (homens trans) na lateralização da ativação neural durante tarefas de rotação mental e fluência verbal através de RM funcional<sup>48</sup>. A lateralização funcional de ambas as tarefas foi comparada antes e após 3 meses de THAG, no entanto não foram encontradas diferenças significativas<sup>48</sup>. Assim, foi documentado que a THAG não parece apresentar efeitos sobre a lateralização funcional<sup>33,48</sup>. Estes dados foram concordantes com os previamente obtidos por Wisniewski et al.<sup>43</sup>.

Mais recentemente, com o objetivo de investigar se mulheres e homens trans sob THAG teriam padrões de ativação cortical diferentes durante uma tarefa de rotação mental, Carrilo et al.<sup>8</sup> conduziram um estudo no qual os resultados de mulheres e homens trans sob THAG foram comparados com mulheres e homens cisgénero. Em relação aos dados obtidos por RM funcional,

foram descobertas diferenças significativas entre mulheres trans e os dois grupos de controlo ( $p < 0,001$ )<sup>8</sup>. Assim, verificou-se uma menor ativação no lóbulo parietal superior em mulheres trans quando comparadas a homens cisgénero; porém, quando comparadas com mulheres cisgénero, revelaram uma maior ativação nas regiões orbitofrontal e pré-frontal dorsolateral direita e uma menor ativação no giro pós-central esquerdo<sup>8</sup>. Por sua vez, o grupo de homens trans não apresentou diferenças significativas com o grupo de pessoas cisgénero nem com o grupo de mulheres trans<sup>8</sup>. Adicionalmente, após a realização de análises de regressão simples realizadas entre a ativação cerebral e o número de meses de tratamento hormonal foi evidenciada uma correlação negativa no grupo de mulheres trans, revelando que à medida que a duração de THAG aumenta a ativação cerebral em certas regiões diminui, neste caso no lóbulo parietal superior e na parte posterior do lobo temporal, as quais coincidem com as regiões que revelaram menor ativação em comparação aos homens cis<sup>8</sup>. Este estudo não permite tirar uma conclusão definitiva uma vez que, tendo em conta que todos os participantes trans estavam sob THAG, não é possível afirmar com certeza que as diferenças encontradas são resultado da hormonoterapia e não o resultado de diferenças estruturais pré-existentes, isto é, a hipoativação parietal em mulheres trans pode ser resultado da THAG mas também pode consistir numa discrepância a priori entre mulheres trans e homens cis<sup>8</sup>. Para além disso, Carrillo et al.<sup>8</sup> revelam que o facto de os homens trans não terem apresentado diferenças significativas em comparação aos outros grupos é um resultado inesperado, podendo ser hipotetizado que a THAG nos homens trans pode modular a ativação cerebral para uma posição intermédia que por esse motivo impeça a presença de diferenças significativas<sup>8</sup>.

De forma semelhante, Schöning et al.<sup>9</sup> desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar se indivíduos trans naíves de THAG apresentam padrões de ativação cortical diferentes de homens cis durante a realização de tarefas de rotação mental e se estas diferenças sofrem algum incremento após implementação de THAG. Para este efeito foram recrutadas 11 mulheres trans naíves de THAG, 11 mulheres trans sob THAG e 13 homens cis sem disforia de género<sup>9</sup>. Após avaliação por RM funcional, ambos os grupos de mulheres trans apresentavam ativação aumentada nos giros frontais e nas regiões temporais esquerdas ( $p < 0,005$ ) e ativação reduzida no córtex parietal inferior esquerdo em comparação ao grupo de homens cis ( $p < 0,005$ ), o que permite confirmar que os indivíduos trans apresentam padrões de ativação cortical diferentes de homens cis durante a realização de tarefas de rotação mental<sup>9</sup>. No entanto, a hipótese de que a THAG acentua o desvio da ativação cortical dos padrões típicos masculinos não foi possível comprovar pelos dados obtidos, dado que as diferenças observadas em comparação ao grupo de homens cis foram semelhantes com ambos os grupos de mulheres trans<sup>9</sup>. Assim, este estudo vai de acordo com a literatura prévia,

confirmando que a THAG não apresenta efeitos significativos nos padrões de ativação cortical para a realização de tarefas de rotação mental, sugerindo a existência de diferenças a priori entre homens cisgênero e mulheres trans<sup>1,8,9,38</sup>.

### **Conetividade funcional em estado de repouso**

Clemens et al.<sup>2</sup> afirmam que estudos com ressonância magnética funcional baseados em tarefas podem apresentar viés devido ao facto de serem comumente utilizadas tarefas especialmente desenvolvidas para suscitar diferenças na atividade neuronal entre sexos e/ou géneros, isto é, pressupõem-se, desde o início, que homens e mulheres reagem inerentemente de forma distinta à tarefa apresentada. Assim, o mesmo autor refere a conetividade funcional em estado de repouso (rs-FC) como uma melhor abordagem ao estudo da atividade cerebral na disforia de género, dado ser uma estratégia não enviesada que permite investigar o funcionamento neurobiológico da disforia de género e fazer a comparação direta dos participantes entre o seu género expressado e o que lhes foi atribuído à nascença<sup>2</sup>.

Estudos com utilização de RM funcional evidenciaram várias áreas cerebrais cujas flutuações espontâneas de baixa frequência do sinal BOLD (*blood oxygen level-dependent*) registadas durante o estado de repouso se correlacionavam entre si, indicando que essas áreas se encontram funcionalmente conectadas<sup>2,14</sup>. Com estes dados foi assim possível identificar 5 redes funcionais em estado de repouso (RSN) distintas: default mode network (DMN), rede auditiva, redes frontoparietais direita e esquerda e a rede visual medial<sup>2</sup>.

Assim, Clemens et al.<sup>2</sup>, conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a rs-FC numa amostra de mulheres trans naíves de THAG e de mulheres trans sob terapêutica hormonal, em comparação a homens e mulheres cisgênero. O pretendido seria avaliar se a conetividade cerebral em mulheres trans seria mais similar com o seu género experienciado ou com o atribuído à nascença ou com nenhum dos dois<sup>2</sup>. Neste estudo, verificou-se uma conetividade funcional mais forte no tálamo (rede auditiva) em mulheres trans naíves de THAG em comparação com mulheres trans sob terapia hormonal<sup>2,40</sup>. Interpretando estes resultados com os de estudos prévios conduzidos em populações cisgênero, vemos que, similarmente, homens cis apresentam uma FC mais forte do que mulheres cis<sup>2</sup>. Por conseguinte, concluiu-se que mulheres trans, antes do começo do tratamento hormonal, possuem mais semelhanças com o género atribuído do que com o experienciado<sup>2</sup>.

Contudo, este panorama muda após a instauração do tratamento hormonal. Mulheres trans sob THAG mostraram aumento da conetividade funcional no giro frontal inferior (rede frontoparietal esquerda) em comparação com mulheres trans naíves de THAG, o que vai de encontro com

resultados obtidos noutros estudos que evidenciaram maior conectividade nesta região em mulheres cis quando comparadas com homens cisgênero<sup>2,40</sup>. Adicionalmente, os resultados obtidos por Clemens et al.<sup>2</sup>, são ainda corroborados por um estudo conduzido por Witte et al., no qual foi encontrada uma associação entre a espessura da substância cinzenta no giro frontal inferior com os níveis de hormonas sexuais, sendo esta mais espessa na presença de níveis mais altos de estradiol e mais fina aquando níveis elevados de testosterona. Como tal, no que diz respeito ao tálamo e ao giro frontal inferior, mulheres trans naíves de THAG apresentam mais semelhanças com o género atribuído à nascença enquanto que em mulheres trans sob terapêutica hormonal são evidenciadas mais semelhanças com o género experienciado, ou seja, a terapêutica hormonal de afirmação de género aparenta provocar uma reorganização cerebral profunda, tornando a conectividade estrutural do cérebro numa versão mais similar entre indivíduos que partilham a mesma identidade de género<sup>2,40</sup>.

Diferenças entre homens cisgênero e mulheres trans naíves de THAG apareceram apenas na rede auditiva: homens cis apresentaram uma FC mais forte nos giros calcarino e temporal inferior, sendo semelhantes com as diferenças encontradas entre a FC de homens e mulheres cisgênero<sup>2</sup>. Já em relação com mulheres trans sob terapia hormonal, homens cisgênero apresentaram uma FC mais forte no córtex pré-frontal dorsolateral da rede frontoparietal, o que se assemelha à maior FC em homens cis em comparação com mulheres cis evidenciada noutros estudos<sup>2</sup>. Assim, a THAG em mulheres trans aparenta despoletar uma evolução da rs-FC na direção do género experienciado<sup>2</sup>.

Quando comparadas mulheres trans com mulheres cis, o conjunto de todas as mulheres trans (naíves de THAG + sob THAG) apresentou uma FC mais forte no tálamo em comparação com mulheres cisgênero<sup>2</sup>. Estas diferenças podem ser em parte influência das mulheres trans naíves de THAG, o que já foi discutido previamente<sup>2</sup>. Além disso, todas as restantes diferenças estão presentes apenas em mulheres trans naíves de THAG, estas revelaram uma maior FC no córtex pré-frontal dorsomedial, nas porções medial e posterior do córtex cingulado e no giro parietal inferior (rede auditiva) em comparação com mulheres cis<sup>2</sup>. Deste modo, verifica-se novamente o efeito modulador da THAG, que provoca mudanças no sentido do género experienciado<sup>2</sup>.

Clemens et al.<sup>2</sup> referem que a decisão de utilizar uma sequência curta em estado de repouso nas avaliações por RM pode ter sido uma possível limitação do estudo, dado que quanto mais longa a sequência em estado de repouso, maior a fiabilidade da medição<sup>2</sup>. Este estudo conclui que existem diferenças marcadas na FC entre mulheres trans naíves de THAG e mulheres trans sob THAG, indicando a forte influência do tratamento hormonal. Não foram encontradas diferenças com mulheres cis em mulheres trans sob THAG, estando apenas presentes em mulheres trans naíves de

THAG.<sup>2</sup> Deste modo, concluiu-se que a THAG exerce uma mudança profunda na rs-FC, alterando os padrões na direção do género experienciado<sup>2</sup>. Este fator é importante nos indivíduos com disforia de género que apresentem dúvidas sobre iniciar THAG, uma vez que ter conhecimento deste efeito poderá ajudar a tomar uma decisão mais informada<sup>2</sup>.

Outro estudo que também abordou o efeito da THAG na rs-FC foi aquele conduzido por Nota et al.<sup>14</sup>. Estes investigadores tentaram determinar se os indivíduos trans apresentavam RSN típicas do sexo atribuído à nascença e se a THAG causaria algum desvio das mesmas para um padrão atípico. Neste caso os resultados foram contrários à literatura e aos estudos anteriormente discutidos, Nota et al.<sup>14</sup> descreveram que não foram detetadas diferenças significativas na conectividade funcional entre os grupos de pessoas trans e entre estes e os grupos de pessoas cis. Além disso, documentaram que após 4 meses de THAG não foram observadas alterações significativas na rs-FC, concluindo-se assim que tanto a THAG como os níveis séricos de hormonas não apresentam efeito sobre a rs-FC<sup>14</sup>. Nota et al. referem algumas limitações do estudo que possam ter implicado os resultados obtidos, como a amostra reduzida da população em estudo e avaliação dos efeitos da THAG a curto prazo, uma vez que as avaliações foram espaçadas apenas por 4 meses<sup>14</sup>.

Com o objetivo de identificar conectividade funcional específica e diferenças no perfil cognitivo e níveis hormonais, Maniaci et al.<sup>40</sup> conduziram um estudo com homens trans e um grupo homogéneo de homens e mulheres cisgénero. Os 3 objetivos principais foram analisar a conectividade funcional em estado de repouso (rs-FC) em homens trans, investigar o seu perfil cognitivo e estudar a relação entre a rs-FC e os níveis de hormonas sexuais e o seu efeito na performance cognitiva destes indivíduos<sup>40</sup>. Os resultados foram obtidos através de ressonância magnética funcional (rs-fMRI), testes neuropsicológicos e avaliação de níveis hormonais<sup>40</sup>. Para a avaliação neuropsicológica foram utilizados vários testes, para avaliar o desempenho da memória de trabalho foram utilizados os testes *digit span* e *corsi span* nas versões direta e inversa (*forward* e *backward*, respetivamente)<sup>40</sup>. O *trail making test* (TMT) foi aplicado para avaliar as capacidades atencionais<sup>40</sup>. A versão curta do teste *Stroop Color-World Test* foi utilizada para avaliar atenção seletiva e o *Poppelreuter–Ghent overlapping figures Test* foi aplicado para investigar a capacidade de perceção visual.<sup>40</sup> Por fim, o teste de fluência verbal, avaliou o acesso ao léxico de fonemas<sup>40</sup>.

Assim, no estudo conduzido por Maniaci et al.<sup>40</sup>, foi evidenciada uma conectividade mais fraca em homens trans do que em homens cisgénero no giro cingulado ( $p < 0.01$ ), uma área cerebral envolvida na perceção corporal. Adicionalmente, identificou-se também uma rs-FC mais fraca em estruturas envolvidas na *default mode network* (DMN) como o giro paracingulado e o córtex subcaloso ( $p < 0.01$ ), os quais participam em processos cognitivos e emocionais<sup>40</sup>. Estas áreas são

passíveis de ser influenciada por tratamento hormonal, como já se verificou em outros estudos com mulheres trans<sup>40</sup>. Além disso, Maniaci et al.<sup>40</sup> afirmam que, em indivíduos transgênero, o córtex cingulado posterior, que aparenta ser semelhante em pessoas que partilham a mesma identidade de gênero, é uma das principais áreas envolvidas no valor emocional associado à congruência entre o corpo e a identidade de gênero, estando relacionado com a motivação destes indivíduos trans para iniciar tratamento de afirmação de gênero hormonal e/ou cirúrgico. Foi também evidenciada uma rs-FC mais fraca no lobo temporal de homens trans em comparação a homens cis, algo consistente com o estudo de Clemens et al.<sup>2</sup> previamente mencionado, que relatou uma rs-FC diminuída no lobo temporal da mulheres trans naíves de THAG em relação a homens cis<sup>40</sup>. Estes resultados são concordantes com a literatura existente que sugere que o lobo temporal expressa diferenças de acordo com o gênero na conectividade morfométrica<sup>40</sup>. Em concordância com o estudo previamente referido<sup>40</sup>, Feusner et al. sugeriu um padrão de conectividade funcional diferente na DMN e na rede visual em pessoas transgênero quando em comparação com indivíduos cisgênero. Assim, Maniaci et al.<sup>40</sup> sugerem que a conectividade funcional em áreas implicadas na percepção corporal pode corresponder a um correlato neural específico da disforia de gênero.

Por sua vez, os dados obtidos pelos testes *digit span* e *corsi span* relacionados com o desempenho da memória de trabalho mostraram valores mais elevados em homens cisgênero do que mulheres cisgênero e homens transgênero ( $p < 0.05$ )<sup>40</sup>. Todas as outras funções avaliadas (atenção seletiva, percepção visuoespacial, linguagem) foram similares entre os 3 grupos<sup>40</sup>. Deste modo, segundo os resultados por Maniaci et al.<sup>40</sup>, o perfil cognitivo de homens trans é mais semelhante àquele dos indivíduos com o mesmo sexo atribuído à nascença do que com homens cisgênero, mesmo após tratamento hormonal. Estas observações são discordantes com alguma literatura existente referente a perfis cognitivos, sugerindo-se que fatores biológicos e ambientais podem ser possíveis contribuidores para estas discrepâncias<sup>40</sup>.

A associação entre as medições da rs-FC, os níveis hormonais sanguíneos e o perfil cognitivo dos participantes trans também revelaram resultados relevantes<sup>40</sup>. Em homens trans, a rs-FC do giro pré-central apresentou uma relação positiva com os níveis de testosterona ( $r = 0.459$ ,  $p = 0.064$ ) e negativa com os de estradiol ( $r = -0.654$ ,  $p = 0.004$ ) e progesterona ( $r = -0.475$ ,  $p = 0.054$ )<sup>40</sup>. No estudo conduzido por Clemens et al.<sup>2</sup>, foi identificada uma variação desta rede neural entre mulheres trans naíves de THAG e já com tratamento hormonal iniciado, contribuindo para a demonstração dos efeitos da terapia hormonal<sup>40</sup>. A área do córtex subcaloso mostrou também uma relação positiva com testosterona ( $r = 0.718$ ,  $p = 0.001$ ) e negativa com estradiol ( $r = -0.602$ ,  $p = 0.011$ )<sup>40</sup>. Estes resultados são consistentes com os obtidos pela investigação conduzida por

Schneider et al., onde foi evidenciada uma diminuição da atividade na área do córtex subcaloso após 60 dias de tratamento com estradiol, reforçando o papel das hormonas sexuais na modulação da FC na disforia de género<sup>40</sup>. A FC do giro paracingulado também mostrou uma relação positiva com testosterona ( $r = 0.592$ ,  $p = 0.012$ )<sup>40</sup>. Todos estes dados revelam a sensibilidade significativa das várias áreas do cérebro ao tratamento hormonal em indivíduos com disforia de género<sup>40</sup>.

Maniaci et al.<sup>40</sup> referem o pequeno tamanho da amostra como possível limitação do seu estudo, podendo esta não ser representativa de toda a população transgénero. Um outro fator que poderá ter afetado alguns resultados seria o facto de terem agrupado homens trans com e sem terapia hormonal<sup>40</sup>.

Considerando os resultados obtidos neste estudo, conclui-se que as áreas do cérebro envolvidas na representação mental da imagem corporal e na congruência entre esta representação e a imagem corporal real são anatómica e funcionalmente distintas em indivíduos com disforia de género e são influenciadas por hormonas<sup>40</sup>. Assim, numa perspetiva clinico-terapêutica é importante reconhecer que estes indivíduos apresentam características cerebrais que diferem de ambos homens e mulheres cisgénero<sup>40</sup>.

## **Memória**

Em relação a dimorfismo sexual associado à memória, considera-se que pessoas com SFAN apresentam um melhor desempenho em testes de memória visual, como aprendizagem por pares associados (PAL) e recordação de histórias, e em certas tarefas de memória espacial, como relembrar a localização de objetos<sup>10,28,29</sup>. Pelo contrário, pessoas com SMAN apresentam performances melhores na retenção de informação espacial, como reproduzir designs por memória ou relembrar a posição de letras numa grelha<sup>10,28,29</sup>.

A variação dos níveis hormonais durante o ciclo menstrual também tem sido utilizada para demonstrar o efeito destas hormonas na cognição, como mencionado anteriormente, e na memória<sup>28,29</sup>. Em relação a este último aspeto, alguns autores sugerem que durante a fase folicular há uma diminuição significativa da performance em tarefas de memória visual em comparação à performance durante a fase lútea, no entanto os resultados não são sempre consistentes<sup>28,29</sup>. Tendo por base alguma desta literatura, é hipotetizado que a THAG provoca um desvio do desenvolvimento das funções cerebrais ligadas à memória em direção ao género experienciado, no entanto investigação sobre este tópico tem produzido resultados inconsistentes<sup>10</sup>.

Num estudo conduzido por Miles et al.<sup>29</sup>, o desempenho em tarefas de memória mulheres trans sob THAG foi comparado com o de mulheres trans não sob THAG; para este efeito foi empregue a *Wechsler Memory Scale* com dois subtestes, o *digit span*, que não apresenta diferenças entre sexos e no qual os participantes ouvem uma lista de números e subsequentemente têm de a repetir na mesma ordem ou de forma inversa, e o PAL verbal, que apresenta diferenças entre sexos e no qual os participantes ouvem uma lista de 10 pares de palavras (6 de fácil associação e 4 de associação difícil) e depois têm de lembrar a segunda palavra do par quando a primeira é referida<sup>29</sup>. Ambos os grupos apresentaram performances similares no teste *digit span* não havendo diferenças significativas porém, scores significativamente mais elevados nos testes de PAL verbais ( $p < 0,05$ ) foram evidenciados no grupo dos indivíduos sob THAG, sendo sugerida uma influência específica do estrogénio em tarefas de memória verbal<sup>29</sup>.

Contudo, num outro estudo de Miles et al.<sup>28</sup>, já referido previamente, para além de se avaliar o efeito da THAG com estrogénios na cognição também foi avaliado o seu impacto na memória. De facto, vários aspetos deste parâmetro foram avaliados através de tarefas adequadas, incluindo a memória visual, a memória espacial, a memória de objetos e memória de localização<sup>28</sup>. No entanto, os resultados deste estudo acabaram por demonstrar que a THAG não apresenta uma influência significativa na memória dado que nenhum dos grupos revelou diferenças significativas em nenhum dos testes efetuados<sup>28</sup>.

Como referido anteriormente, foi utilizada uma amostra maior, foi analisado um espectro mais amplo de parâmetros de memória e as avaliações foram repetidas várias vezes, pelo que este estudo apresenta um elevado poder estatístico<sup>28</sup>. Assim, para além de não se terem replicado os dados do estudo anterior, é demonstrado que a THAG com estrogénio associada à transição de mulheres trans não apresenta um efeito significativo na memória<sup>28</sup>.

No que diz respeito a homens trans, poucos são os estudos realizados com o intuito de investigar o efeito da THAG com testosterona na memória<sup>10</sup>.

Um deles corresponde ao estudo conduzido Gómez-Gil et al.<sup>10</sup>, um estudo com avaliação longitudinal e transversal de homens trans. Nos participantes do grupo com avaliação longitudinal, as avaliações ocorreram antes de iniciar a THAG e 6 meses depois de tratamento com androgénios, já a componente transversal foi realizada através da comparação entre homens trans não sob THAG e homens trans sob THAG há pelo menos 6 meses<sup>10</sup>. Para a obtenção de resultados, foi utilizada a *Wechsler Memory Scale* para avaliar a memória verbal e visual com recurso a 4 subtestes<sup>10</sup>. A memória verbal foi avaliada por um teste de *Logical Memory*, no qual duas histórias

curtas são lidas ao examinado, o qual deve depois evocar o conteúdo da história imediatamente (recordação imediata) e novamente após um intervalo de tempo (recordação diferida), e por um teste de PAL verbal já descrito anteriormente<sup>10</sup>. Por sua vez, a memória visual foi avaliada também por dois subtestes, PAL visual, no qual são mostradas figuras associadas a uma cor e, posteriormente, é revelada apenas a figura imediatamente (recordação imediata) após ou 30 minutos depois (recordação diferida), tendo os participantes de associar a cor correta, e o teste da figura complexa de Rey-Osterrieth (ROCF), o qual apresenta três passos, primeiro é pedido ao participante para copiar uma figura complexa que lhe é apresentada, depois a figura é retirada e o participante deve desenhá-la novamente de memória (recordação imediata), após 30 minutos é pedido novamente ao participante para desenhar a mesma figura de memória (recordação diferida)<sup>10,49</sup>. Na avaliação longitudinal, foram apenas evidenciadas melhorias significativas na performance de um teste de memória visual (recordação imediata no PAL visual,  $p < 0,05$ )<sup>10</sup>. Do mesmo modo, na avaliação transversal, foram evidenciados dados concordantes com os previamente expostos; o grupo de homens trans sob THAG teve um desempenho significativamente melhor ao grupo de homens trans naíves de THAG no mesmo teste de memória visual do grupo anterior (recordação imediata no PAL visual,  $p < 0,05$ ) e apresentou ainda um desempenho significativamente melhor no teste de ROCF ( $p < 0,05$ )<sup>10</sup>. Não foram evidenciadas diferenças significativas na performance dos testes de memória verbal em nenhum dos grupos<sup>10</sup>. Estes resultados revelam que a testosterona utilizada na THAG durante a transição de homens trans apresenta um efeito ativador sobre a memória visual, um domínio que normalmente tende a favorecer homens cisgênero, e não tem qualquer efeito sobre a memória verbal<sup>10,40</sup>. Os autores referem como possível limitação o número reduzido de participantes<sup>10</sup>.

## **Emoções**

Outra função importante e rudimentar do cérebro que pode ser afetada pela THAG corresponde à percepção de emoções. Alguns estudos já demonstraram um possível efeito das hormonas sexuais nos neurocircuitos afetivos<sup>30</sup>. Nguyen et al.<sup>3</sup> referem que níveis elevados de androgénios em mulheres estão relacionados com maior irritabilidade, hostilidade e perturbações do humor; níveis elevados de testosterona livre têm vindo a ser associados com síndrome pré-menstrual e depressão em mulheres cisgênero na menacme, raiva e depressão em mulheres grávidas ou em período pós-parto, e aumento da hostilidade em mulheres pós-menopáusicas<sup>3</sup>. Adicionalmente, a percepção de emoções é um importante foco de estudo na comunidade trans uma vez que estes indivíduos apresentam elevadas taxas de perturbações do humor e da ansiedade e, como discutido mais à

frente, a THAG tem vindo a ser associada a uma redução das patologias psiquiátricas previamente mencionadas, sendo sugerido um potencial efeito modulador dos neurocircuitos afetivos<sup>30</sup>.

Em relação a dimorfismos sexuais associados à lateralização estrutural da amígdala, vários estudos indicam que, em adolescentes, a amígdala direita é maior do que a esquerda em rapazes cis, enquanto que em raparigas cis não foi encontrada nenhuma diferença entre os volumes da esquerda e da direita<sup>33</sup>. Funcionalmente, ambas as amígdalas fazem parte do sistema límbico e estão envolvidas em processamento emocional e cognitivo, por exemplo, o medo e reconhecimento de expressões faciais<sup>30,33</sup>. No que diz respeito à lateralização funcional, isto é, qual das duas é mais dominante, uma meta-análise demonstrou que homens cisgénero evidenciam uma lateralização mais forte, mostrando mais picos de ativação da amígdala direita enquanto que mulheres cisgénero apresentaram uma maior ativação da amígdala esquerda, não obstante, ambas as estruturas participam na rede de processamento de emoções<sup>33</sup>. Adicionalmente, outras áreas aparentam mostrar uma forte conexão com a amígdala no processamento de emoções sendo estas o córtex cingulado anterior, o giro frontal médio e o giro frontal superior (medial)<sup>30</sup>.

Beking et al.<sup>33</sup> conduziram um estudo com o intuito de avaliar o papel da testosterona na lateralização do cérebro humano, mais especificamente o efeito da THAG durante a puberdade na lateralização funcional da amígdala durante o processamento de expressões faciais em rapazes trans. O estudo foi realizado com uma amostra em cuja idade média seriam os 16 anos e o grupo de estudo seriam rapazes trans naíves de THAG, os controlos foram constituídos por rapazes e raparigas cisgénero<sup>33</sup>. O índice de lateralização, que corresponde à ativação relativa entre a amígdala direita e esquerda, foi determinado por RM funcional durante uma tarefa de associação de expressões faciais (faces zangadas e assustadas), dado que a literatura revela que rapazes cisgénero mostram uma maior ativação da amígdala direita do que raparigas cis durante a perceção de expressões faciais, e as avaliações foram conduzidas antes de a THAG ser iniciada e após 10 meses de tratamento<sup>33</sup>. Como esperado, o índice de lateralização de rapazes trans sofreu um desvio para a amígdala direita após tratamento com testosterona tornando-o mais semelhante com o de rapazes cis<sup>33</sup>. Adicionalmente, verificou-se que a dose cumulativa de testosterona apresentou uma correlação significativa ( $p=0,026$ ) com a lateralização da amígdala após o tratamento<sup>33</sup>. Contrário ao esperado, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em termos de lateralização na última avaliação, ou seja, os 3 grupos apresentaram uma lateralização funcional da amígdala similar<sup>33</sup>.

De forma a documentar o possível efeito que a THAG com testosterona pode exercer sobre as respostas neurais à perceção de emoções básicas, incluindo emoções positivas (felicidade),

negativas (raiva) e ambíguas (surpresa), Kiyar et al.<sup>30</sup> desenvolveram um estudo longitudinal no qual homens trans foram comparados a controlos cisgénero masculinos e femininos. Para a obtenção de dados foi utilizada ressonância magnética funcional, a qual avaliou em específico áreas de interesse enquanto os participantes visualizavam expressões emocionais (caras felizes, zangadas e surpresas)<sup>30</sup>. Todos os participantes foram avaliados duas vezes num espaço de 6 a 10 meses, isto porque, os homens trans foram avaliados a primeira vez ainda naíves de THAG e a segunda após pelo menos 6 meses de tratamento<sup>30</sup>. Considerando literatura prévia, foi formulada a hipótese de que a THAG nos homens trans induziria uma modificação no processamento neural da emoção, orientando-o para um perfil consistente com o género expressado<sup>30</sup>. De facto, os resultados evidenciaram que 6 meses de THAG em homens trans provocaram uma alteração significativa ( $p < 0,05$ ) no perfil neural durante o processamento de emoções, passando de um padrão semelhante ao presente naqueles que partilham o mesmo sexo à nascença para um padrão mais consistente com o género expressado, reforçando a evidência existente de que a testosterona afeta os neurocircuitos afetivos no processamento de emoções<sup>30</sup>.

Ora, a investigação de Beking et al.<sup>33</sup> referida previamente documentou que a THAG com testosterona altera a lateralização da amígdala em rapazes trans, tornando-a mais semelhante à de rapazes cisgénero. Por sua vez, o estudo de Kiyar et al.<sup>30</sup> estende estes resultados, evidenciando uma mudança clara de perfil neuronal, passando de um padrão associado ao sexo atribuído à nascença para um padrão mais semelhante com o género expressado ao longo de emoções positivas, negativas e ambíguas.

## Alterações psicológicas

Para a maioria dos indivíduos com disforia de género, a persistente experiência subjetiva de incongruência de género e o desconforto com o seu sexo atribuído à nascença acaba por se materializar numa situação de elevado stress que pode resultar em sofrimento clínico ou comprometimento significativo em áreas fundamentais do funcionamento pessoal<sup>24</sup>. De acordo com a literatura existente, são vários os estudos que revelam que indivíduos com disforia de género apresentam um elevado risco para o desenvolvimento de morbididades psiquiátricas como ansiedade e depressão<sup>24,27,50</sup>.

O objetivo dos tratamentos existentes, THAG e cirurgias afirmação de género, consiste em aliviar o sofrimento do indivíduo ao diminuir a discrepância existente entre o seu sexo atribuído à nascença e o seu género experienciado<sup>4,16,51</sup>, porém, não há um consenso universal sobre se estas intervenções resultam num melhor estado mental para o indivíduo e quais os mecanismos responsáveis por esta associação<sup>22,24,52</sup>.

Nas últimas décadas grande parte da investigação focou-se principalmente no efeito da cirurgia de redesignação sexual (cirurgia geniturinária de afirmação de género) na saúde mental de indivíduos com disforia de género<sup>22,24,50,51</sup>. Em contraste, o papel da THAG no bem-estar destes indivíduos tem sido relativamente pouco investigado<sup>22,24,25,51</sup>. No entanto, nos últimos anos, tem surgido uma quantia mais substancial de evidência proveniente de estudos que analisam especificamente o efeito da THAG em diferentes vertentes da saúde mental<sup>24</sup>.

A grande maioria destes estudos apoiam a evidência existente de que a THAG reduz os sintomas de ansiedade e depressão, diminuindo a angústia subjetiva e o desconforto social e melhorando a qualidade de vida e autoestima em ambos homens e mulheres trans<sup>4,22,24-26,53-56</sup>.

O mecanismo responsável por estes efeitos benéficos ainda não é inteiramente consensual, contudo, a redução do sofrimento mental após implementação da THAG ser resultado de um efeito indireto aparenta ser o mais verosímil<sup>24</sup>. O sofrimento mental experienciado pelas pessoas transgénero pode ser resultado da insatisfação constante resultante da incongruência entre o género experienciado e o sexo atribuído à nascença<sup>23,24,57</sup>. A THAG ajuda a mitigar esta incongruência, induzindo alterações físicas desejadas, como o desenvolvimento de caracteres sexuais secundárias do género expressado e atrofia daqueles associadas ao seu sexo atribuído à nascença, o que eventualmente pode melhorar o estado mental e bem-estar psicossocial destes indivíduos<sup>16,24,51,55,57,58</sup>.

Do mesmo modo, a frenação da puberdade com GnRHa também está associada a uma melhor saúde mental<sup>17,18,23</sup>. Muitos autores explicam que a interrupção da puberdade impede o desenvolvimento de alterações irreversíveis e incongruentes com o género expressado provocadas pela puberdade endógena (alteração da estrutura óssea, da voz, do desenvolvimento mamário e da pilosidade corporal), que possivelmente provocariam um sofrimento significativo nos jovens trans<sup>17,18,23</sup>. A utilização de GnRHa disponibiliza mais tempo ao adolescente para decidir se deseja induzir uma puberdade exógena congruente com o género expressado através de THAG ou se preferem deixar a puberdade endógena progredir<sup>17,18</sup>.

## **Depressão e ansiedade**

Na revisão realizada por Costa et al.<sup>24</sup>, a depressão é descrita como o parâmetro de saúde mental mais extensivamente investigado em indivíduos com disforia de género sob THAG. Os primeiros estudos realizados com o intuito de observar o efeito da THAG na depressão e os seus sintomas, os quais incluem aumento de peso, hipersónia, anedonia e humor depressivo<sup>59</sup>, não obteve diferenças significativas, contudo, Miles et al.<sup>28</sup> conduziram um estudo com carácter longitudinal e transversal e conseguiram demonstrar uma melhoria nos sintomas associados à perturbação depressiva<sup>24</sup>.

Colizzi et al.<sup>51</sup> investigaram a presença de perturbações psiquiátricas em indivíduos trans pré-THAG e a sua evolução após 1 ano de tratamento hormonal. Para este efeito foram utilizadas várias escalas: sintomas de ansiedade foram avaliados usando a Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS), sintomas de depressão foram avaliados usando a Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) e a Symptom Checklist 90-Revised (SCL-90-R) foi utilizada para avaliar uma multitude de sintomas psicológicos<sup>51</sup>. Assim, na primeira avaliação apenas os scores da SAS estavam acima do intervalo normal, no entanto, após 1 ano de THAG verificou-se uma diminuição significativa dos scores da SAS ( $p<0,001$ ), da SDS ( $p<0,001$ ) e da SCL-90-R ( $p<0,05$ )<sup>51</sup>. Verificou-se assim uma prevalência significativamente maior de sofrimento psiquiátrico e de comprometimento funcional nos participantes antes de iniciarem a THAG (50% vs. 17% para a ansiedade; 42% vs. 23% para a depressão; 24% vs. 11% para sintomas psicológicos; 23% vs. 10% para o comprometimento funcional)<sup>51</sup>. Estes resultados permitiram concluir que a maioria dos indivíduos transgénero não apresenta comorbidades psiquiátricas, sugerindo que a disforia de género não está inerentemente associada a comorbidades psiquiátricas severas, sendo estas antes o resultado da falta de tratamento hormonal<sup>51</sup>. Adicionalmente, neste estudo verificou-se que a THAG aparenta ter um efeito positivo na saúde mental de indivíduos transgénero<sup>51</sup>.

Gorin-Lazard et al.<sup>25</sup> conduziram um estudo para avaliar a relação entre THAG, autoestima, depressão, qualidade de vida e funcionamento global. A avaliação dos participantes transgênero foi realizada utilizando várias ferramentas: a autoestima foi avaliada pela Social Self-Esteem Inventory (SSEI), os sintomas de depressão pelo Beck Depression Inventory (BDI), a qualidade de vida pelo questionário Subjective Quality of Life Analysis (SQUALA) e o funcionamento global foi avaliado pela escala Global Assessment of Functioning (GAF)<sup>25</sup>. Os resultados revelaram que a THAG teve um efeito positivo estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ), ou seja, esteve associada a uma maior autoestima, a sintomas depressivos menos severos e a uma melhor qualidade de vida<sup>25</sup>. Não foi demonstrada nenhuma associação entre a THAG e o funcionamento global<sup>25</sup>.

Gómez-Gil et al.<sup>22</sup> desenvolveram um estudo com objetivos semelhantes aos discutidos anteriormente: avaliar a presença de desconforto social, ansiedade e depressão em indivíduos trans. As escalas utilizadas neste estudo diferiram das anteriores, tendo sido utilizada a Social Anxiety and Distress Scale (SADS) para avaliar a ansiedade social e a Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) para avaliar ansiedade e depressão - esta escala apresenta ainda duas subescalas: a HAD-Depression (HAD-D) e a HAD-Anxiety (HAD-A)<sup>22</sup>. O grupo em estudo era constituído por indivíduos trans naíves de THAG e sob THAG. Assim, os scores para a SADS e a HADS encontravam-se dentro do intervalo normal em exceção aos scores da HAD-A de indivíduos trans naíves de THAG<sup>22</sup>. Concomitantemente, os scores na SADS, HAD-A e HAD-D foram significativamente mais elevados nestes indivíduos sem tratamento hormonal ( $p = 0,038$  e  $p = 0,002$ ; respetivamente) e foi também verificada uma percentagem significativamente maior de sintomas de ansiedade e depressão neste mesmo grupo de participantes em comparação aos trans sob THAG (61% vs. 33% e 31% vs. 8% respetivamente)<sup>22</sup>. Estes resultados sugerem que a maioria dos indivíduos transgênero apresenta algum nível de ansiedade, depressão e desconforto social e que a prevalência destes sintomas é maior em indivíduos que não iniciaram a THAG<sup>22</sup>.

À semelhança destes estudos prévios, Heylens et al.<sup>60</sup> apresentaram resultados concordantes, revelando que há uma redução marcada ( $p < 0,001$ ) dos scores na SCL-90 (*Symptom Checklist-90*), com diminuição dos sintomas de depressão e ansiedade, após o início do tratamento hormonal. Estes investigadores demonstraram ainda que os scores obtidos na SCL-90 pós-THAG eram semelhantes aos da população geral<sup>60</sup>. O estudo longitudinal conduzido por Fisher et al.<sup>61</sup> também verificou uma diminuição dos sintomas de depressão após o começo do tratamento hormonal.

Estudos mais recentes, conduzidos por Aldridge et al.<sup>62</sup>, Chelliah et al.<sup>63</sup> e Grannis et al.<sup>27,64</sup>, apresentaram resultados concordantes com os previamente discutidos, revelando que após o início da THAG há uma diminuição dos sintomas de depressão e ansiedade, sendo que em alguns destes

estudos esta diminuição favoreceu os homens trans (apresentam mais frequentemente diminuições significativas em comparação às mulheres trans)<sup>4,24</sup>.

## **Risco de suicídio**

Dentro da comunidade trans, especialmente nas faixas etárias mais jovens, o risco de suicídio é consideravelmente mais elevado do que na comunidade cisgênero correspondente<sup>12,13,65,66</sup>. A adolescência é um período particularmente difícil para as pessoas trans, isto porque estes indivíduos acabam por experienciar o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários incongruentes com a sua identidade de género, levando a uma elevada prevalência de depressão e ideação suicida nesta faixa etária<sup>65,66</sup>.

De forma a estudar o impacto da THAG nestes parâmetros, Achille et al.<sup>65</sup> conduziram um estudo onde indivíduos trans com idade média de 16 anos foram avaliados 3 vezes por escalas como a CESD-R (*Center for Epidemiologic Studies Depression scale*), a PHQ-9\_*Modified for teens* (*The Patient Health Questionnaire Modified for teens*) e QLES-Q-SF (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*). Deste modo verificou-se que a presença de ideação suicida diminuiu ao longo das avaliações bem como os scores de depressão, evidenciado pela diminuição significativa ( $p < 0,001$ ) dos scores da CESD-R e PHQ-9\_*Modified for teens*, enquanto que os scores de qualidade de vida (QLES-Q-SF) aumentaram sem apresentar diferenças estatisticamente significativas<sup>65</sup>.

Os estudos conduzidos por Tucker et al.<sup>67</sup>, Turban et al.<sup>17</sup> e Tordoff et al.<sup>68</sup> apresentaram resultados semelhantes, e, portanto, concordantes com a literatura prévia, tendo sido documentados níveis mais baixos de ideação suicida em indivíduos sob THAG, quer com hormonas sexuais quer com GnRHa. Deste modo, os estudos que incidem neste tema mostram que a intervenção endocrinológica está associada a uma melhor saúde mental, com consequente diminuição do risco de suicídio<sup>27,65,67</sup>.

## **Funcionamento social e imagem corporal**

Uma grande parte dos indivíduos transgênero não submetidos a cirurgias de afirmação de género sentem-se pouco atraentes e inseguros, principalmente devido à insatisfação com a sua imagem corporal, o que apresenta consequências no seu funcionamento social<sup>22,24</sup>. A incongruência da imagem corporal em pessoas trans antes destes procedimentos cirúrgicos, bem como a angústia subjetiva resultante da perceção de atividades sociais como stressantes e imprevisíveis devido à

forma como acreditam ser percecionados pelos outros, são frequentemente referidas como as principais razões para um funcionamento social alterado, consistindo num desconforto social, numa vida social reduzida e no receio de serem julgados por outros<sup>22,24</sup>. Isto acontece especialmente em indivíduos que iniciam a transição mais tarde na vida, onde os efeitos prévios das hormonas sexuais no esqueleto e nas cordais vocais não são reversíveis pela THAG<sup>22</sup>.

No estudo de Gómez-Gil et al.<sup>22</sup> já referido, foi documentado que indivíduos com disforia de género naíves de THAG mostram níveis mais elevados de desconforto social do que aqueles sob THAG.

Fisher et al.<sup>26</sup> por sua vez conduziram um estudo com o intuito de avaliar se a THAG exercia um efeito nos problemas de imagem corporal e se este estaria relacionado com a duração do tratamento e a dose diária. Para este efeito, 125 indivíduos trans foram avaliados pelo *Body Uneasiness Test* (BUT) e pela SCL-90-R e as respetivas informações sobre a duração e a dose do tratamento foram recolhidas através de registos médicos<sup>26</sup>. Assim, verificou-se que os problemas de imagem corporal sentidos por mulheres trans foram menos evidentes naquelas sob THAG, apresentando scores no BUT significativamente menores ( $p < 0,01$ ), e a sua redução correlacionou-se positivamente ( $p < 0,05$ ) com a dose cumulativa de estradiol<sup>26</sup>. Já os homens trans não apresentaram melhorias significativas nos problemas de imagem após iniciarem THAG e não foram observadas diferenças nos scores da SCL-90-R para ambos os grupos<sup>26</sup>. Estes resultados sugerem que os problemas de imagem associados à disforia de género podem ser atenuados pela modificação das características corporais sexualmente dimórficas através da ação do tratamento hormonal<sup>26</sup>.

A ausência de diferenças significativas no grupo dos homens trans é inesperada uma vez que os androgénios causam alterações corporais mais socialmente visíveis como o crescimento de barba. Porém, Fisher et al.<sup>26</sup> explicam que estes resultados podem advir da escala utilizada, dado que o BUT avalia principalmente a relação do indivíduo com o próprio corpo, o que este sente quando se vê ao espelho, e não com o desconforto causado pela forma como este é percecionado socialmente. Por exemplo, enquanto que em mulheres trans a THAG leva ao aumento do volume mamário, em homens trans a atrofia das mamas causada pela THAG é limitada, pelo que o tratamento hormonal pode não ser suficiente para melhorar o desconforto com o próprio corpo<sup>26</sup>.

Num outro estudo conduzido por Fisher et al.<sup>61</sup>, foram adotadas duas metodologias, uma transversal onde indivíduos com disforia de género foram avaliados pelas escalas BUT, SCL-90-R, BDI e GIDYQ-AA (*Gender Identity/Gender Dysphoria questionnaire*), e outra longitudinal com duração de 2 anos, durante o qual os participantes eram submetidos às mesmas escalas anteriores e a um

exame físico completo. Utilizando estes métodos, Fisher et al.<sup>61</sup> verificaram que: no estudo transversal, os indivíduos trans sob THAG apresentavam níveis significativamente menores de disforia de gênero e diminuição de sintomas depressivos e de problemas de imagem em comparação aos que ainda não tinham iniciado THAG ( $p<0,05$ ); no estudo longitudinal, também foi verificado que ao longo das avaliações os scores nas escalas BUT, SCL-90-R e BDI diminuíram ( $p<0,001$ ), revelando resultados semelhantes, com diminuição dos sintomas depressivos e dos problemas de imagem corporal, os níveis de disforia (GIDYQ-AA) também sofreram alterações significativas ao longo do tempo, tendo-se verificado uma diminuição da disforia de gênero<sup>61</sup>. Adicionalmente, as alterações corporais desencadeadas pela THAG foram relacionadas com a escala BUT, tendo sido evidenciadas associações estatisticamente significativas, das alterações corporais que apresentaram maior impacto na redução da psicopatologia foram o desenvolvimento mamário ( $p=0,04$ ) e o aumento do índice de massa corporal ( $p=0,03$ ) em mulheres e homens trans, respetivamente<sup>61</sup>. Estes resultados suportam o papel fundamental da THAG desempenha na melhoria da percepção subjetiva do próprio corpo<sup>61</sup>.

Outros estudos, como o de Gorin-Lazard et al.<sup>25</sup> discutido previamente, também avaliaram o efeito da THAG na autoestima, tendo sido evidenciados níveis mais elevados deste parâmetro após o início do tratamento hormonal<sup>24</sup>. Um estudo por Jones et al.<sup>69</sup> documentou uma menor prevalência de perturbações alimentares em jovens trans sob THAG quando comparados àqueles naíves de THAG, tendo-se concluído ser o resultado de uma melhor percepção da imagem corporal.

No geral vários estudos afirmam que a THAG é responsável por um melhor funcionamento psicossocial e por uma diminuição significativa dos problemas de imagem corporal<sup>4,27,54,55,57,63,70,71</sup>.

## **Arrependimento**

Apesar de não existir um consenso universal sobre a definição de destransição<sup>52</sup>, a grande parte dos estudos refere-se a este processo como o retorno ao sexo atribuído à nascença após a realização de algum processo da transição ter sido completado (transição social, THAG ou intervenções cirúrgicas)<sup>16</sup>. Assim, o termo de destransição refere-se especificamente a situações onde indivíduos realizaram procedimentos médicos ou cirúrgicos, mas que eventualmente decidiram parar a medicação e/ou reverter as cirurgias<sup>16,52</sup>. É muitas vezes argumentado que esta decisão é frequentemente determinada por fatores externos como constrangimentos legais e financeiros<sup>16</sup>. No entanto, a destransição também pode ser motivada por razões intrínsecas ao indivíduo como problemas de saúde, melhor compreensão da própria identidade de gênero e arrependimento de ter iniciado a transição<sup>16</sup>.

Feigerlova et al.<sup>16</sup> realizaram uma revisão com o objetivo de identificar a evidência disponível sobre a prevalência da destransição em pessoas trans. Para este efeito foram analisados os resultados de 15 estudos que envolveram 3804 crianças e adolescentes e 3270 adultos. Assim, verificou-se que a interrupção dos GnRHa variou entre 1,6-7,6%, incluindo alterações do humor e ideação suicida, incertezas sobre os efeitos secundários da THAG e efeitos secundários dos GnRHa como principais razões<sup>16</sup>. Já em relação à THAG, a interrupção variou entre 1,6-9,8%, incluindo efeitos secundários do tratamento, problemas financeiros e sociais e perda da identidade trans como algumas das razões que motivaram a suspensão do tratamento<sup>16</sup>. Os autores desta revisão afirmam que os resultados podem apresentar algum grau de viés dado que os estudos incluídos apresentavam definições variadas de destransição<sup>16</sup>. Deste modo, esta revisão acaba por mostrar a pequena prevalência da destransição (<10%)<sup>16</sup>.

Assim, segundo a literatura existente neste tópico, a decisão de interromper a transição, ainda que não devidamente estudada, é considerada como um evento raro<sup>16,52</sup>.

## Discussão

No que diz respeito às alterações neurológicas, verifica-se que a THAG induz uma multitude de efeitos quer a nível estrutural, quer a nível funcional, os quais estão inerentemente ligados ao tipo de hormonas utilizadas.

A nível estrutural, a THAG com testosterona está associada a um aumento do VSC total<sup>34,37</sup> e da espessura cortical<sup>19,36</sup>, o que se reflete num aumento do volume total cerebral e numa diminuição do volume dos ventrículos<sup>19</sup>, levando a um aumento da semelhança destas estruturas com as presentes em homens cis<sup>1,3,15,35</sup>. O tratamento com testosterona levou também a alterações na microestrutura do hipotálamo e aumento do seu volume aproximando-a de proporções típicas do sexo masculino<sup>15,20</sup>. Verificaram-se ainda alterações na substância branca, tendo sido evidenciado um efeito modulador da testosterona que provoca a masculinização desta estrutura<sup>7</sup>. Em relação à THAG com estrogénio e antiandrogénios, foram documentados resultados opostos aos anteriores, com diminuição do VSC<sup>34,37</sup> e da espessura cortical<sup>19,36</sup>, o que por sua vez se traduz numa diminuição do volume cerebral total e no aumento volumétrico dos ventrículos<sup>19</sup>, aproximando estas estruturas das presentes em mulheres cis<sup>1,3,15,35</sup>. Foi ainda evidenciada uma diminuição do volume do hipotálamo, aproximando-o de proporções típicas femininas<sup>35</sup>. Certas estruturas ao longo dos estudos não mostraram ser influenciadas pela THAG como o putamen<sup>5</sup>, a amígdala e o hipocampo<sup>34</sup>.

A nível funcional, a THAG com testosterona mostrou um efeito significativo sobre a memória visual, tornando-a mais semelhante à de homens cis, contudo o mesmo não se verificou para a memória verbal<sup>10</sup>. O tratamento com androgénios levou ainda ao desvio para amígdala direita do índice de lateralização de rapazes trans<sup>33</sup>, tornando-o mais semelhante a rapazes cis, e desencadeou uma alteração no processamento de emoções<sup>30</sup>, alterando o seu padrão para um mais consistente com o género expressado. Por sua vez, verificou-se que, de acordo com vários estudos, a THAG com estrogénio e antiandrogénios não apresenta uma influência significativa na memória<sup>28</sup>. Considerando ambos os tipos de THAG, verifica-se que esta não apresenta influência sobre a lateralização funcional durante tarefas de rotação mental e fluência verbal<sup>48</sup> nem nos padrões de ativação cortical para a realização de tarefas de rotação mental<sup>1,8,9,38</sup>. No entanto, no âmbito do estudo das alterações funcionais, algumas vertentes avaliadas revelaram resultados incongruentes. Em relação ao efeito da THAG na cognição, especificamente na performance em testes de rotação mental e de fluência verbal, não existe um consenso na literatura analisada, com alguns estudos a defender alterações significativas<sup>42,46</sup>, documentando performances semelhantes à de indivíduos com a mesma identidade de género após THAG, e outros a negar este efeito<sup>28,43,47</sup>, afirmando que

a THAG não apresenta influência significativa na performance de indivíduos trans. Adicionalmente, alguns estudos defenderam que a THAG com estrogénios e antiandrogénios apresenta uma influência significativa na rs-FC de mulheres trans<sup>2</sup>, levando a uma evolução da conectividade estrutural do cérebro para uma versão mais similar à de indivíduos que partilham a mesma identidade de género, contudo, um outro estudo analisado descreveu uma ausência de diferenças significativas na conectividade funcional<sup>14</sup>, não sendo por isso possível concluir com certeza o efeito da THAG sobre a rs-FC.

No contexto das alterações psicológicas, os estudos analisados apresentam dados concordantes, na medida em que a ambas as modalidades da THAG estiveram associadas a diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão<sup>22,25,27,28,51,60-65</sup> e da prevalência de ideação suicida<sup>17,65,67</sup>. Foi ainda verificada uma diminuição dos problemas de imagem corporal, principalmente em indivíduos sob THAG com estrogénios e antiandrogénios<sup>4,22,25-27,61,63,70</sup>. Assim, a implementação da THAG contribuiu para um melhor funcionamento social e, concomitantemente, para uma melhor saúde mental e qualidade de vida, igualando os scores nas escalas utilizadas àqueles obtidos por indivíduos cisgénero<sup>4,25,27,61,63,70</sup>. Relativamente à destransição, verificou-se uma prevalência diminuída da interrupção da THAG, sendo este um evento raro<sup>16,52</sup>.

## Conclusão

De acordo com os estudos analisados nesta revisão, conclui-se que a THAG leva à alteração de certas estruturas cerebrais, tanto a nível anatómico como funcional, tornando-as mais semelhantes às dos indivíduos cisgénero com o mesmo género. Psicologicamente, a implementação de THAG resulta numa melhoria dos diversos parâmetros de saúde mental. Assim, a THAG causa alterações que aproximam anatomicamente e funcionalmente o indivíduo trans aos indivíduos cisgénero do mesmo género e diminui o sofrimento psicológico causado pela incongruência entre o género e o sexo atribuído à nascença. Assim, a terapêutica de afirmação de género será a melhor abordagem para o tratamento da disforia de género, desencadeando efeitos significativos não só a nível físico como a nível neuropsicológico.

## Referências Bibliográficas

1. Ristori J, Cocchetti C, Romani A, et al. Brain Sex Differences Related to Gender Identity Development: Genes or Hormones? *Int J Mol Sci* 2020;21(6) (In eng). DOI: 10.3390/ijms21062123.
2. Clemens B, Junger J, Pauly K, et al. Male-to-female gender dysphoria: Gender-specific differences in resting-state networks. *Brain Behav* 2017;7(5):e00691. (In eng). DOI: 10.1002/brb3.691.
3. Nguyen HB, Loughhead J, Lipner E, Hantsoo L, Kornfield SL, Epperson CN. What has sex got to do with it? The role of hormones in the transgender brain. *Neuropsychopharmacology* 2019;44(1):22-37. (In eng). DOI: 10.1038/s41386-018-0140-7.
4. Nguyen HB, Chavez AM, Lipner E, et al. Gender-Affirming Hormone Use in Transgender Individuals: Impact on Behavioral Health and Cognition. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20(12):110. (In eng). DOI: 10.1007/s11920-018-0973-0.
5. Clemens B, Votinov M, Puiu AA, et al. Replication of Previous Findings? Comparing Gray Matter Volumes in Transgender Individuals with Gender Incongruence and Cisgender Individuals. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(7). DOI: 10.3390/jcm10071454.
6. Guillamon A, Junque C, Gómez-Gil E. A Review of the Status of Brain Structure Research in Transsexualism. *Archives of Sexual Behavior* 2016;45(7):1615-1648. DOI: 10.1007/s10508-016-0768-5.
7. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. Effects of androgenization on the white matter microstructure of female-to-male transsexuals. A diffusion tensor imaging study. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(8):1261-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.019.
8. Carrillo B, Gómez-Gil E, Rametti G, et al. Cortical activation during mental rotation in male-to-female and female-to-male transsexuals under hormonal treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(8):1213-1222. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.02.010.
9. Schöning S, Engelen A, Bauer C, et al. Neuroimaging differences in spatial cognition between men and male-to-female transsexuals before and during hormone therapy. *J Sex Med* 2010;7(5):1858-67. (In eng). DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01484.x.
10. Gómez-Gil E, Cañizares S, Torres A, de la Torre F, Halperin I, Salamero M. Androgen treatment effects on memory in female-to-male transsexuals. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(1):110-7. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.017.

11. 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. (In eng). DOI: 10.1210/jendso/bvab011.
12. Doyle DM, Lewis TOG, Barreto M. A systematic review of psychosocial functioning changes after gender-affirming hormone therapy among transgender people. *Nature Human Behaviour* 2023;7(8):1320-1331. DOI: 10.1038/s41562-023-01605-w.
13. White Hughto JM, Reisner SL. A Systematic Review of the Effects of Hormone Therapy on Psychological Functioning and Quality of Life in Transgender Individuals. *Transgend Health* 2016;1(1):21-31. (In eng). DOI: 10.1089/trgh.2015.0008.
14. Nota NM, Burke SM, den Heijer M, et al. Brain sexual differentiation and effects of cross-sex hormone therapy in transpeople: A resting-state functional magnetic resonance study. *Neurophysiol Clin* 2017;47(5-6):361-370. (In eng). DOI: 10.1016/j.neucli.2017.09.001.
15. Pol HEH, Cohen-Kettenis PT, Van Haren NEM, et al. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *European Journal of Endocrinology* 2006;155:S107-S114. DOI: 10.1530/eje.1.02248.
16. Feigerlova E. Prevalence of detransition in persons seeking gender-affirming hormonal treatments: a systematic review. *J Sex Med* 2025;22(2):356-368. (In eng). DOI: 10.1093/jsxmed/qdae186.
17. Turban JL, King D, Carswell JM, Keuroghlian AS. Pubertal Suppression for Transgender Youth and Risk of Suicidal Ideation. *Pediatrics* 2020;145(2) (In eng). DOI: 10.1542/peds.2019-1725.
18. de Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med* 2011;8(8):2276-83. (In eng). DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01943.x.
19. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Guillamon A. Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. *J Sex Med* 2014;11(5):1248-61. (In eng). DOI: 10.1111/jsm.12491.
20. Kranz GS, Hahn A, Kaufmann U, et al. Effects of testosterone treatment on hypothalamic neuroplasticity in female-to-male transgender individuals. *Brain Struct Funct* 2018;223(1):321-328. (In eng). DOI: 10.1007/s00429-017-1494-z.
21. Metzger NY, Boettger S. The effect of testosterone therapy on personality traits of trans men: a controlled prospective study in Germany and Switzerland. *Psychiatry Res* 2019;276:31-38. (In eng). DOI: 10.1016/j.psychres.2019.03.053.

22. Gómez-Gil E, Zubiaurre-Elorza L, Esteva I, et al. Hormone-treated transsexuals report less social distress, anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(5):662-70. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.08.010.
23. Smith KP, Madison CM, Milne NM. Gonadal suppressive and cross-sex hormone therapy for gender dysphoria in adolescents and adults. *Pharmacotherapy* 2014;34(12):1282-97. (In eng). DOI: 10.1002/phar.1487.
24. Costa R, Colizzi M. The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1953-66. (In eng). DOI: 10.2147/ndt.S95310.
25. Gorin-Lazard A, Baumstarck K, Boyer L, et al. Hormonal therapy is associated with better self-esteem, mood, and quality of life in transsexuals. *J Nerv Ment Dis* 2013;201(11):996-1000. (In eng). DOI: 10.1097/nmd.0000000000000046.
26. Fisher AD, Castellini G, Bandini E, et al. Cross-sex hormonal treatment and body uneasiness in individuals with gender dysphoria. *J Sex Med* 2014;11(3):709-19. (In eng). DOI: 10.1111/jsm.12413.
27. Grannis C, Leibowitz SF, Gahn S, et al. Testosterone treatment, internalizing symptoms, and body image dissatisfaction in transgender boys. *Psychoneuroendocrinology* 2021;132:105358. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105358.
28. Miles C, Green R, Hines M. Estrogen treatment effects on cognition, memory and mood in male-to-female transsexuals. *Horm Behav* 2006;50(5):708-17. (In eng). DOI: 10.1016/j.yhbeh.2006.06.008.
29. Miles C, Green R, Sanders G, Hines M. Estrogen and memory in a transsexual population. *Horm Behav* 1998;34(2):199-208. (In eng). DOI: 10.1006/hbeh.1998.1478.
30. Kiyar M, Kubre MA, Collet S, et al. Gender-affirming hormonal treatment changes neural processing of emotions in trans men: An fMRI study. *Psychoneuroendocrinology* 2022;146:105928. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105928.
31. Hahn A, Kranz GS, Sladky R, et al. Testosterone affects language areas of the adult human brain. *Hum Brain Mapp* 2016;37(5):1738-48. (In eng). DOI: 10.1002/hbm.23133.
32. Kreukels BP, Guillamon A. Neuroimaging studies in people with gender incongruence. *Int Rev Psychiatry* 2016;28(1):120-8. (In eng). DOI: 10.3109/09540261.2015.1113163.
33. Beking T, Burke SM, Geuze RH, et al. Testosterone effects on functional amygdala lateralization: A study in adolescent transgender boys and cisgender boys and girls. *Psychoneuroendocrinology* 2020;111:104461. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104461.

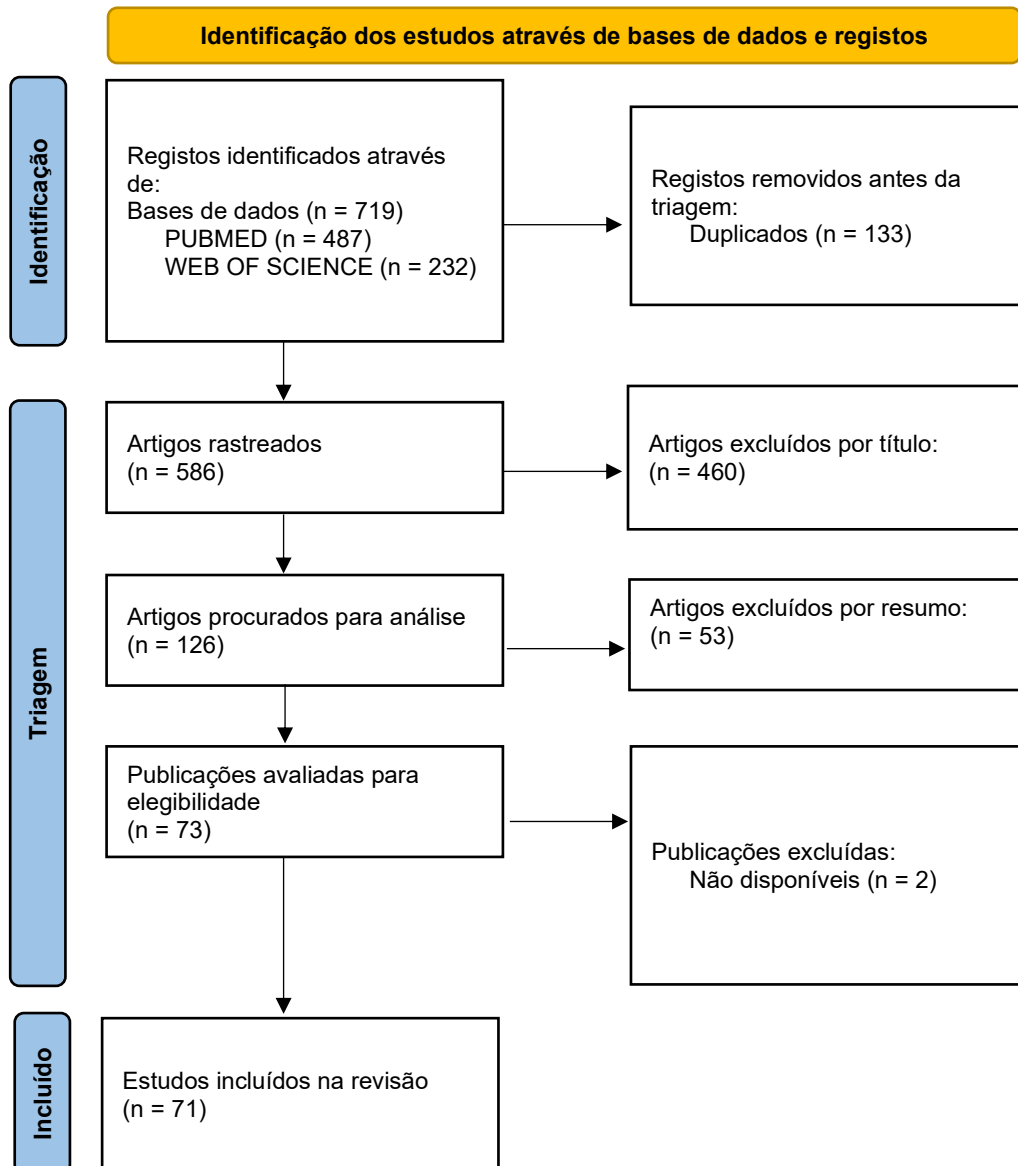
34. Mueller SC, Landré L, Wierckx K, T'Sjoen G. A Structural Magnetic Resonance Imaging Study in Transgender Persons on Cross-Sex Hormone Therapy. *Neuroendocrinology* 2017;105(2):123-130. (In eng). DOI: 10.1159/000448787.
35. Konadu ME, Reed MB, Kaufmann U, et al. Changes to hypothalamic volume and associated subunits during gender-affirming hormone therapy. *J Psychiatry Neurosci* 2023;48(5):E369-e375. (In eng). DOI: 10.1503/jpn.230017.
36. Kilpatrick LA, Holmberg M, Manzouri A, Savic I. Cross sex hormone treatment is linked with a reversal of cerebral patterns associated with gender dysphoria to the baseline of cisgender controls. *Eur J Neurosci* 2019;50(8):3269-3281. (In eng). DOI: 10.1111/ejn.14420.
37. Kranz GS, Zhang BBB, Handschuh P, Ritter V, Lanzenberger R. Gender-affirming hormone treatment - A unique approach to study the effects of sex hormones on brain structure and function. *Cortex* 2020;129:68-79. (In eng). DOI: 10.1016/j.cortex.2020.04.005.
38. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *J Psychiatr Res* 2011;45(7):949-54. (In eng). DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.11.007.
39. Kranz GS, Hahn A, Kaufmann U, et al. White Matter Microstructure in Transsexuals and Controls Investigated by Diffusion Tensor Imaging. *Journal of Neuroscience* 2014;34(46):15466-15475. DOI: 10.1523/jneurosci.2488-14.2014.
40. Maniaci G, Collura G, La Cascia C, et al. Beyond the Gender Binarism: Neural Correlates of Trans Men in a Functional Connectivity-Resting-State fMRI Pilot Study. *J Clin Med* 2024;13(19) (In eng). DOI: 10.3390/jcm13195856.
41. Van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Frijda NH, Van de Poll NE. Activating effects of androgens on cognitive performance: causal evidence in a group of female-to-male transsexuals. *Neuropsychologia* 1994;32(10):1153-7. (In eng). DOI: 10.1016/0028-3932(94)90099-x.
42. Van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Frijda NH, Van de Poll NE. Gender differences in behaviour: activating effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(4):343-63. (In eng). DOI: 10.1016/0306-4530(94)00076-x.
43. Wisniewski AB, Prendeville MT, Dobs AS. Handedness, functional cerebral hemispheric lateralization, and cognition in male-to-female transsexuals receiving cross-sex hormone treatment. *Archives of Sexual Behavior* 2005;34(2):167-172. DOI: 10.1007/s10508-005-1794-x.

44. Karalexi MA, Georgakis MK, Dimitriou NG, et al. Gender-affirming hormone treatment and cognitive function in transgender young adults: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2020;119. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104721.
45. Burke SM, Manzouri AH, Dhejne C, et al. Testosterone Effects on the Brain in Transgender Men. *Cereb Cortex* 2018;28(5):1582-1596. (In eng). DOI: 10.1093/cercor/bhx054.
46. Slabbekoorn D, van Goozen SH, Megens J, Gooren LJ, Cohen-Kettenis PT. Activating effects of cross-sex hormones on cognitive functioning: a study of short-term and long-term hormone effects in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24(4):423-47. (In eng). DOI: 10.1016/s0306-4530(98)00091-2.
47. Haraldsen IR, Egeland T, Haug E, Finset A, Opjordsmoen S. Cross-sex hormone treatment does not change sex-sensitive cognitive performance in gender identity disorder patients. *Psychiatry Res* 2005;137(3):161-74. (In eng). DOI: 10.1016/j.psychres.2005.05.014.
48. Sommer IE, Cohen-Kettenis PT, van Raalten T, et al. Effects of cross-sex hormones on cerebral activation during language and mental rotation: An fMRI study in transsexuals. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(3):215-21. (In eng). DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.10.002.
49. Cuéllar-Flores I, Martín-Bejarano M, García-Ron A, Villanueva S, Arias-Vivas E, López-de Lara D. Androgen treatment effects on neurocognition in female-to-male transgender adolescents. *Rev Neurol* 2024;78(3):83-89. DOI: 10.33588/rn.7803.2023207.
50. Owen-Smith AA, Gerth J, Sineath RC, et al. Association Between Gender Confirmation Treatments and Perceived Gender Congruence, Body Image Satisfaction, and Mental Health in a Cohort of Transgender Individuals. *J Sex Med* 2018;15(4):591-600. (In eng). DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.01.017.
51. Colizzi M, Costa R, Todarello O. Transsexual patients' psychiatric comorbidity and positive effect of cross-sex hormonal treatment on mental health: results from a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology* 2014;39:65-73. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.09.029.
52. Jorgensen SCJ. Transition Regret and Detransition: Meanings and Uncertainties. *Arch Sex Behav* 2023;52(5):2173-2184. (In eng). DOI: 10.1007/s10508-023-02626-2.
53. Kuper LE, Stewart S, Preston S, Lau M, Lopez X. Body Dissatisfaction and Mental Health Outcomes of Youth on Gender-Affirming Hormone Therapy. *Pediatrics* 2020;145(4) (In eng). DOI: 10.1542/peds.2019-3006.
54. Rowniak S, Bolt L, Sharifi C. Effect of cross-sex hormones on the quality of life, depression and anxiety of transgender individuals: a quantitative systematic review. *JBI Database*

- System Rev Implement Rep 2019;17(9):1826-1854. (In eng). DOI: 10.11124/jbisrir-2017-003869.
55. 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. *Transgender Health* 2023;8(1):6-21. DOI: 10.1089/trgh.2020.0094.
  56. Wilhelm S, Kelsberg G, Safranek S. How does gender-affirming hormone therapy affect QOL in transgender patients? *J Fam Pract* 2022;71(10):442-444. (In eng). DOI: 10.12788/jfp.0521.
  57. Turan Ş, Aksoy Poyraz C, Usta Sağlam NG, et al. Alterations in Body Uneasiness, Eating Attitudes, and Psychopathology Before and After Cross-Sex Hormonal Treatment in Patients with Female-to-Male Gender Dysphoria. *Arch Sex Behav* 2018;47(8):2349-2361. (In eng). DOI: 10.1007/s10508-018-1189-4.
  58. O'Leary KB, Garcia-Altieri MA. The Impact of Gender-affirming Hormone Therapy on Anatomic Structures of the Brain Among Transgender Individuals. *J Psychiatr Pract* 2022;28(4):328-334. (In eng). DOI: 10.1097/prs.0000000000000633.
  59. Morssinkhof MWL, Schipper M, Kreukels BPC, et al. Changes in affect variability after starting gender-affirming hormone therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2025;175:107408. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2025.107408.
  60. Heylens G, Verroken C, De Cock S, T'Sjoen G, De Cuypere G. Effects of different steps in gender reassignment therapy on psychopathology: a prospective study of persons with a gender identity disorder. *J Sex Med* 2014;11(1):119-26. (In eng). DOI: 10.1111/jsm.12363.
  61. Fisher AD, Castellini G, Ristori J, et al. Cross-Sex Hormone Treatment and Psychobiological Changes in Transsexual Persons: Two-Year Follow-Up Data. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4260-4269. (In eng). DOI: 10.1210/jc.2016-1276.
  62. Aldridge Z, Patel S, Guo B, et al. Long-term effect of gender-affirming hormone treatment on depression and anxiety symptoms in transgender people: A prospective cohort study. *Andrology* 2021;9(6):1808-1816. (In eng). DOI: 10.1111/andr.12884.
  63. Chelliah P, Lau M, Kuper LE. Changes in Gender Dysphoria, Interpersonal Minority Stress, and Mental Health Among Transgender Youth After One Year of Hormone Therapy. *J Adolesc Health* 2024;74(6):1106-1111. (In eng). DOI: 10.1016/j.jadohealth.2023.12.024.
  64. Grannis C, Mattson WI, Leibowitz SF, et al. Expanding upon the relationship between gender-affirming hormone therapy, neural connectivity, mental health, and body image dissatisfaction. *Psychoneuroendocrinology* 2023;156:106319. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2023.106319.

65. Achille C, Taggart T, Eaton NR, et al. Longitudinal impact of gender-affirming endocrine intervention on the mental health and well-being of transgender youths: preliminary results. *Int J Pediatr Endocrinol* 2020;2020:8. (In eng). DOI: 10.1186/s13633-020-00078-2.
66. Lavender R, Shaw S, Maninger JK, et al. Impact of Hormone Treatment on Psychosocial Functioning in Gender-Diverse Young People. *Lgbt Health* 2023;10(5):382-390. DOI: 10.1089/lgbt.2022.0201.
67. Tucker RP, Testa RJ, Simpson TL, Shipherd JC, Blosnich JR, Lehavot K. Hormone therapy, gender affirmation surgery, and their association with recent suicidal ideation and depression symptoms in transgender veterans. *Psychol Med* 2018;48(14):2329-2336. (In eng). DOI: 10.1017/s0033291717003853.
68. Tordoff DM, Wanta JW, Collin A, Stepney C, Inwards-Breland DJ, Ahrens K. Mental Health Outcomes in Transgender and Nonbinary Youths Receiving Gender-Affirming Care. *JAMA Netw Open* 2022;5(2):e220978. (In eng). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0978.
69. Jones BA, Haycraft E, Bouman WP, Brewin N, Claes L, Arcelus J. Risk Factors for Eating Disorder Psychopathology within the Treatment Seeking Transgender Population: The Role of Cross-Sex Hormone Treatment. *Eur Eat Disord Rev* 2018;26(2):120-128. (In eng). DOI: 10.1002/erv.2576.
70. Chen D, Berona J, Chan YM, et al. Psychosocial Functioning in Transgender Youth after 2 Years of Hormones. *N Engl J Med* 2023;388(3):240-250. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2206297.
71. van de Grift TC, Elaut E, Cerwenka SC, et al. Effects of Medical Interventions on Gender Dysphoria and Body Image: A Follow-Up Study. *Psychosom Med* 2017;79(7):815-823. (In eng). DOI: 10.1097/psy.0000000000000465.

## Anexos



**Figura 1** - Fluxograma PRISMA dos artigos utilizados nesta revisão.

**Tabela I:** Características gerais dos estudos incluídos

| Primeiro autor, Ano, País        | População em estudo                                                                      | Local de recrutamento                                                                                          | Controlo/ Comparação                                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Duração do estudo/follow-up            |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Giuseppe Maniaci, 2024, Itália   | 42 participantes (19 homens trans (8 naíves de THAG), 11 homens cis e 12 mulheres cis)   | Departamento de cirurgia plástica de Hospital em Palermo                                                       | Comparação entre homens trans, homens cisgênero e mulheres cisgênero                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homens trans apresentaram uma FC mais fraca no giro pré-central, córtex subcaloso, giro paracingulado, lobo temporal e giro cingulado do que homens cis.</li> <li>- Homens trans apresentaram pior performance do que homens cis em tarefas visuoespaciais e verbais, mas uma performance semelhante a mulheres cis.</li> <li>- Em homens trans, a FC no giro pré-central apresentou uma correlação positiva entre com testosterona e negativa com estradiol.</li> </ul> | Estudo transversal com avaliação única |
| Benjamin Clemens, 2017, Alemanha | 65 participantes (26 mulheres trans (14 naíves de THAG), 19 homens cis, 20 mulheres cis) | Departamento de PPCD, ginecologia, endocrinologia e medicina reprodutiva do Hospital Universitário RWTH Aachen | Comparação entre mulheres trans (pré e pós-THAG) e grupos de controlo cisgênero (homens e mulheres) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram documentadas diferenças na rs-FC nas RSN auditivas e frontoparietais entre ambos os grupos de controlo e mulheres trans.</li> <li>- A rs-FC entre mulheres trans e cis não apresentou diferenças significativas após THAG.</li> <li>- Quando comparadas mulheres trans sob THAG com naíves de THAG, foram documentadas diferenças na conectividade do giro calcarino, no tálamo e no giro frontal.</li> </ul>                                                      | Estudo transversal com avaliação única |
| Benjamin Clemens, 2021, Alemanha | 115 participantes (33 homens trans, 33 mulheres trans,                                   | Departamento de ginecologia, endocrinologia e medicina reprodutiva                                             | Comparação entre homens trans, mulheres trans,                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram observados aumentos do VSC do putamen em mulheres trans em comparação a mulheres cis e homens trans.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Estudo transversal com avaliação única |

|                                   |                                                                                       |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                           |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                   | 24 homens cis, 25 mulheres cis)                                                       | do Hospital Universitário RWTH Aachen                                               | homens cisgênero e mulheres cisgênero                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                           |
| Giuseppina Rametti, 2011, Espanha | 56 participantes (18 mulheres trans naíves de THAG, 19 homens cis, 19 mulheres cis)   | Unidade de Identidade de Género, Hospital Clínic de Barcelona e por anúncio público | Comparação entre mulheres trans, homens cisgênero e mulheres cisgênero               | - Mulheres trans apresentaram diferentes com ambos os controlos cisgênero bilateralmente no fascículo longitudinal superior, no cíngulo anterior direito, fórceps menor direito e no trato corticoespinal direito.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Estudo transversal com avaliação única                                    |
| Giuseppina Rametti, 2012, Espanha | 15 participantes (15 homens trans naíves de THAG)                                     | Unidade de Identidade de Género, Hospital Clínic de Barcelona                       | Comparação entre homens trans (pré e pós-THAG)                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pré-THAG, a microestrutura da substância branca de homens trans é semelhante à de homens cis, mas difere da de mulheres cis</li> <li>- Após um período mínimo de 7 meses de THAG com androgénios verificam-se mudanças na microestrutura da substância branca, avaliada por FA. Os valores de FA aumentaram no fascículo longitudinal superior direito e no trato corticoespinal direito comparado com os valores pré-THAG.</li> <li>- Os aumentos da FA no fascículo longitudinal superior direito e no trato corticoespinal direito foram previstos pelo índice de testosterona livre do indivíduo pré-THAG</li> </ul> | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período ≥7 meses |
| Beatriz Carrillo, 2010, Espanha   | 79 participantes (19 homens trans, 18 mulheres trans, 23 homens cis, 19 mulheres cis) | Unidade de Identidade de Género, Hospital Clínic de Barcelona e por anúncio público | Comparação entre homens trans, mulheres trans, homens cisgênero e mulheres cisgênero | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homens trans sob THAG não mostraram um padrão específico de ativação cerebral.</li> <li>- Mulheres trans sob THAG mostraram um padrão de ativação cerebral diferente durante uma tarefa de rotação mental de homens cis na região parietal e de mulheres cis na região orbital pré-frontal.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Estudo transversal com avaliação única                                    |

|                                     |                                                                                                 |                                                                         |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                             |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                     |                                                                                                 |                                                                         |                                                                                                           | - Foi evidenciada uma correlação negativa em mulheres trans entre o número de meses sob THAG e a ativação das regiões cerebrais parieto-occipito-temporais.                                                                                                                                                                                                                                |                                                                             |
| Sonja Schöning, 2010, Alemanha      | 35 participantes (11 mulheres trans naïves de THAG, 11 mulheres trans sob THAG e 13 homens cis) | Departamento de Psiquiatria da Universidade de Münster                  | Comparação entre mulheres trans (pré e pós-THAG) e homens cis                                             | - As diferenças de ativação cerebral entre homens trans e cis foram independentes da THAG, ou seja, o padrão de ativação cerebral durante uma tarefa de rotação mental não foi significativamente afetado pela THAG.<br>- Não foram verificadas diferenças significativas na performance em tarefas de rotação mental entre homens cis, mulheres trans naïves de THAG e mulheres sob THAG. | Estudo transversal com avaliação única                                      |
| Stephanie van Goozen, 1994, Holanda | 22 homens trans                                                                                 | Hospitais Universitários (Free e Utrecht) de Amesterdão                 | Comparação intraindividual (pré vs pós-THAG)                                                              | - Em homens trans, 3 meses de THAG estiveram associados a um aumento das capacidades visuoespaciais e a uma diminuição da fluência verbal.                                                                                                                                                                                                                                                 | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 3 meses |
| Stephanie van Goozen, 1995, Holanda | 90 participantes (35 homens trans, 15 mulheres trans, 20 homens cis e 20 mulheres cis)          | Departamento de Andrologia do Hospital Universitário Free de Amesterdão | Comparação intraindividual dos indivíduos trans (antes e após início da THAG) e com mulheres e homens cis | - Após 3 meses de THAG com androgénios, homens trans mostraram aumento de tendências agressivas, da libido e das capacidades visuoespaciais; demonstraram ainda diminuição da fluência verbal.<br>- Após 3 meses de THAG com estrogénios e antiandrogénios, mulheres trans mostraram uma diminuição da agressividade, do interesse sexual e das capacidades visuoespaciais; no             | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 3 meses |

|                                |                                                                                 |                                                                  |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                                                                                 |                                                                  |                                                                                                                | entanto, foi verificada uma melhoria na fluência verbal                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Amy Wisniewski, 2005, EUA      | 43 participantes (27 mulheres trans e 16 homens cis)                            | Hospital Johns Hopkins, Baltimore                                | Comparação entre mulheres trans e homens cis                                                                   | - Não foram documentadas diferenças significativas entre mulheres trans e homens cis em nenhuma das tarefas cognitivas executadas.                                                    | Estudo transversal com avaliação única                                                                                                                                                                                                                                      |
| Clare Miles, 2006, Reino Unido | 74 participantes (27 mulheres trans naíves de THAG, 47 mulheres trans sob THAG) | Clínica de identidade de género, Charing Cross Hospital, Londres | Comparação intraindividual das mulheres trans (pré e pós-THAG, pós-THAG e pós suspensão de THAG por 8 semanas) | - 3 a 12 meses de THAG com estrogénio não apresentam uma influência significativa na memória nem em aspetos da cognição com dimorfismo sexual, como rotação mental e fluência verbal. | Estudo longitudinal com dois grupos com duas avaliações espaçadas por períodos diferentes: um grupo foi avaliado duas vezes num período mínimo de 3 meses e máximo de 12 meses e o outro grupo foi avaliado duas vezes após pelo menos 28 meses de THAG e após 8 semanas de |

|                                 |                                                                                        |                                                                      |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                        |                                                                      |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | suspensão da THAG                                                                                                                |
| Clare Miles, 1998, Reino Unido  | 59 participantes (30 mulheres trans naíves de THAG, 29 mulheres trans sob THAG)        | Clínica de identidade de género, Charing Cross Hospital, Londres     | Comparação entre mulheres trans (pré e pós-THAG)                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mulheres trans sob THAG apresentaram scores mais elevados no PAL em comparação a mulheres trans naíves de THAG</li> <li>- Não foram detetadas diferenças entre mulheres trans naíves de THAG e sob THAG no <i>digit span</i> ou noutras tarefas cognitivas como rotação mental, associação controlada e vocabulário</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                  | Estudo transversal com avaliação única                                                                                           |
| Esther Gómez-Gil, 2009, Espanha | 33 participantes (24 homens trans naíves de THAG, 9 homens trans sob THAG)             | Unidade de Identidade de Género, Hospital Clínic de Barcelona        | Comparação intraindividual dos homens trans pré e pós-THAG e comparação entre homens trans naíves de THAG e sob THAG | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homens trans sob THAG apresentaram performances melhores do que homens trans naíves de THAG na recordação imediata do PAL visual e na recordação diferida do ROCF; apresentaram ainda scores mais elevados na porção de cópia imediata no ROCF.</li> <li>- Não foram identificadas diferenças significativas entre nenhum grupo na performance de tarefas de memória verbal.</li> <li>- Homens trans apresentaram melhoria nos scores do PAL visual após 6 meses de THAG</li> <li>- Não foram documentadas diferenças significativas nos testes de memória verbal nem no teste ROCF.</li> </ul> | Estudo com ambos designs: longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 6 meses e transversal com avaliação única |
| Sven Mueller, 2017, Bélgica     | 92 participantes (18 homens trans, 17 mulheres trans, 27 mulheres cis e 30 homens cis) | Departamento de endocrinologia do Ghent University Hospital, Bélgica | Comparação entre homens trans, mulheres trans, homens cisgénero e mulheres cisgénero                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- O volume neuroanatômico médio da amígdala, putamen e corpo caloso apresentaram diferenças entre mulheres trans e mulheres cis, mas não entre mulheres trans e homens cis.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Estudo transversal com avaliação única                                                                                           |

|                                       |                                                                       |                                                                      |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                         |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                                                                       |                                                                      |                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Várias estruturas cerebrais apresentaram volumes diferentes entre homens trans e cis, como as estruturas do LTM e o cerebelo.</li> <li>- Homens trans e mulheres cis apresentaram diferenças volumétricas no LTM, núcleo accumbens e no terceiro ventrículo.</li> <li>- Homens cis apresentaram volumes cerebelares maiores e uma região anterior do corpo caloso menor que mulheres cis.</li> </ul>                                                                                                      |                                                                                         |
| Leire Zubiaurre-Elorza, 2014, Espanha | 29 participantes (15 homens trans e 14 mulheres trans naíves de THAG) | Unidade de Identidade de Género, Hospital Clínic de Barcelona        | Comparação intraindividual das mulheres e homens trans pré e pós-THAG                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 meses de THAG com estrogénios em mulheres trans levaram à diminuição da espessura cortical e do volume das estruturas subcorticais, e ao aumento do volume dos ventrículos.</li> <li>- 6 meses de THAG com androgénios em homens trans levaram ao aumento da espessura cortical.</li> <li>- Verificou-se uma correlação positiva entre a testosterona sérica e o índice de testosterona livre e as alterações da espessura cortical nas regiões parieto-temporo-occipitais dos homens trans.</li> </ul> | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 6 meses             |
| Meltem Kiyar, 2022, Bélgica           | 95 participantes (30 homens trans, 30 homens cis e 35 mulheres cis)   | Departamento de endocrinologia do Ghent University Hospital, Bélgica | Comparação intraindividual dos homens trans pré e pós-THAG e comparação entre homens trans e homens e mulheres cis | - A THAG esteve associada a uma alteração do perfil neural de homens trans durante uma tarefa de processamento de expressões faciais, aproximando-o dos padrões observados em pessoas com a mesma identidade de género e afastando-o dos padrões associados ao sexo atribuído à nascença                                                                                                                                                                                                                                                           | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de mínimo de 6 meses e |

|                                        |                                                                                         |                                                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                               |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                        |                                                                                         |                                                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | máximo de 10 meses                                                            |
| Melisande Konadu, 2023, Áustria        | 106 participantes (38 homens trans, 15 mulheres trans, 32 mulheres cis e 21 homens cis) | Unidade de identidade de género do Departamento de obstetrícia e ginecologia da Medical University of Vienna                                    | Comparação intraindividual dos indivíduos trans pré e pós-THAG e comparação entre indivíduos trans e indivíduos cis | - A THAG levou a redução volumétrica do hipotálamo em mulheres trans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 4.5 meses |
| Nienke Nota, 2017, Holanda             | 73 participantes (22 homens trans, 14 mulheres trans, 17 homens cis e 20 mulheres cis)  | VU University Medical Center de Amesterdão                                                                                                      | Comparação intraindividual dos indivíduos trans pré e pós-THAG e comparação entre indivíduos trans e indivíduos cis | - Não foram determinadas diferenças sexuais na conectividade funcional entre homens e mulheres trans. Adicionalmente, homens e mulheres trans não apresentaram diferenças significativas da FC de homens e mulheres cis.<br>- A THAG e os níveis séricos de hormonas não afetaram a conectividade funcional.                                                                                                                                                               | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 4 meses   |
| Hilleke E. Hulshoff Pol, 2006, Holanda | 29 participantes (8 mulheres trans, 6 homens trans, 9 homens cis e 6 mulheres cis)      | Departamento de psiquiatria do University Medical Center Utrecht e departamento de endocrinologia do VU University Medical Center de Amesterdão | Comparação intraindividual dos indivíduos trans pré e pós-THAG e comparação entre indivíduos trans e indivíduos cis | - 4 meses de THAG com estradiol e antiandrogénios em mulheres trans levaram à diminuição dos volumes totais do cérebro e do hipotálamo e aumento do volume dos ventrículos em direção a “proporções femininas” comparado com homens trans.<br>- 4 meses de THAG com androgénios em homens trans levaram ao aumento dos volumes totais do cérebro e do hipotálamo e diminuição do volume dos ventrículos em direção a “proporções masculinas” comparado com mulheres trans. | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 4 meses   |

|                               |                                                                                                                      |                                                                                       |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T. Beking, 2020, Holanda      | 62 participantes (21 rapazes trans, 20 rapazes cis e 21 raparigas cis)                                               | Center of Expertise on Gender Dysphoria da VU University Medical Center de Amesterdão | Comparação intraindividual dos indivíduos trans pré e pós-THAG e comparação entre indivíduos trans e indivíduos cis | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 meses de THAG com androgénios em rapazes trans levaram a um desvio do índice de lateralização da amígdala para a direita, tornando-o mais semelhante ao de rapazes cis</li> <li>- Verificou-se que a dose cumulativa de testosterona apresentou uma correlação significativa com a lateralização da amígdala após o tratamento</li> <li>- Não foram evidenciadas diferenças significativas na lateralização entre os grupos na segunda avaliação</li> </ul> | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 10 meses                                                                          |
| Georg S. Kranz, 2018, Áustria | 50 participantes (25 homens trans, 12 mulheres cis e 13 homens cis)                                                  | Departamento de obstetrícia e ginecologia da Medical University of Vienna             | Comparação intraindividual dos indivíduos trans pré e pós-THAG e comparação entre indivíduos trans e indivíduos cis | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homens trans revelaram reduções relacionadas a testosterona na difusividade média na área hipotalâmica lateral. Reduções significativas foram evidenciadas unilateralmente após 1 mês e bilateralmente após 4 meses de THAG com testosterona.</li> <li>- A magnitude das reduções na difusividade média esteve significativamente associada aos aumentos no índice de androgénios livres e na biodisponibilidade de testosterona associados à THAG.</li> </ul> | Estudo longitudinal com três avaliações, a primeira antes de iniciarem THAG, a segunda 1 mês depois e a terceira 4 meses depois da primeira avaliação |
| Georg S. Kranz, 2014, Áustria | 89 participantes (23 homens trans naíves de THAG, 21 mulheres trans naíves de THAG, 22 homens cis e 23 mulheres cis) | Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Medical University of Vienna             | Comparação entre homens trans, mulheres trans, homens cis e mulheres cis                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verificaram-se diferenças significativas nos valores de difusividade média entre todos os grupos, sendo que o grupo com os maiores valores corresponde às mulheres cis, decrescendo de forma progressiva para os homens trans, mulheres trans e por fim os homens cis com os valores mais baixos</li> </ul>                                                                                                                                                    | Estudo transversal com avaliação única                                                                                                                |

|                                   |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                        |                                                                    |                                                                                                                                                                                    |                                                                              |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                        |                                                                    | (mulheres cis>homens trans>mulheres trans>homens cis)<br>- Não foram detetadas diferenças significativas nos valores de FA                                                         |                                                                              |
| Marco Colizzi, 2014, Itália       | 107 participantes (78 mulheres trans e 29 homens trans)                                | Unidade de Identidade de Género do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Bari                                                                                                                 | Comparação intraindividual dos indivíduos trans pré e pós-THAG     | - 12 meses de THAG levaram a uma diminuição dos sintomas de ansiedade, depressão, comprometimento funcional e sintomas psicopatológicos.                                           | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 12 meses |
| Audrey Gorin-Lazard, 2013, França | 67 participantes (31 homens trans e 36 mulheres trans)                                 | Departamentos de psiquiatria de 3 hospitais franceses: Hospital Universitário Sainte-Marguerite (Marseille), Hospital Universitário La Colombière (Montpellier), Hospital Universitário Pasteur (Nice) | Comparação entre homens e mulheres trans naíves de THAG e sob THAG | - A THAG foi associada a uma melhor autoestima e qualidade de vida e diminuição de sintomas de depressão.<br>- Não foi demonstrado um efeito da THAG sobre o funcionamento global. | Estudo transversal com avaliação única                                       |
| Esther Gómez-Gil, 2012, Espanha   | 187 participantes (120 indivíduos trans sob THAG e 67 indivíduos trans naíves de THAG) | Unidade de Identidade de Género, Hospital Clínic de Barcelona                                                                                                                                          | Comparação entre homens e mulheres trans naíves de THAG e sob THAG | - A THAG foi associada a uma diminuição do desconforto social, ansiedade e depressão                                                                                               | Estudo transversal com avaliação única                                       |

|                                    |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                       |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                        |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alessandra D. Fisher, 2014, Itália | 125 participantes (66 mulheres trans e 59 homens trans)                                                                                                                                             | Centros de Disforia de Género das Universidade de Florença, Bolonha, Turim, Cagliari e Áquila, Itália | Comparação entre homens e mulheres trans naíves de THAG e sob THAG   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- A THAG foi associada a uma diminuição dos problemas de imagem corporal em mulheres trans.</li> <li>- Foi demonstrado um efeito positivo entre a dose cumulativa de estradiol e a diminuição dos problemas de imagem corporal.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estudo transversal com avaliação única                                                                                                                 |
| Gunter Heylens, 2014, Bélgica      | 57 participantes (46 mulheres trans e 11 homens trans)                                                                                                                                              | Departamento de endocrinologia do Ghent University Hospital, Bélgica                                  | Comparação entre homens e mulheres trans naíves de THAG e sob THAG   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Foi documentada uma diminuição da psicopatologia após o início da THAG.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estudo transversal com avaliação única                                                                                                                 |
| Alessandra D. Fisher, 2016, Itália | <p>359 participantes no grupo de avaliação transversal (140 homens trans e 219 mulheres trans)</p> <p>54 participantes no grupo de avaliação longitudinal (26 homens trans e 28 mulheres trans)</p> | Centro de Disforia de Género da Universidade de Florença                                              | Comparação entre homens e mulheres trans naíves de THAG e sob THAG   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- A THAG foi associada a uma diminuição dos níveis de disforia de género subjetiva, dos problemas corporais e dos sintomas depressivos.</li> <li>- As alterações corporais desencadeadas pela THAG mostraram uma associação significativamente a um melhor ajustamento psicológico.</li> <li>- As alterações corporais que apresentaram maior impacto na redução da psicopatologia foram o desenvolvimento mamário e o aumento do índice de massa corporal em mulheres e homens trans, respetivamente.</li> </ul> | Estudo com dois designs: transversal com avaliação única e longitudinal com 4 avaliações que decorreram 3, 6, 12 e 24 meses após a instituição da THAG |
| Christal Achille, 2020, EUA        | 50 participantes (33 rapazes trans e 17 raparigas trans)                                                                                                                                            | Departamento de endocrinologia pediátrica do Stony Brook Children's Hospital, Nova Iorque             | Comparação entre rapazes e raparigas trans naíves de THAG e sob THAG | <ul style="list-style-type: none"> <li>- A THAG foi associada a uma diminuição dos scores de depressão e ideação suicida.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Estudo longitudinal com 3 avaliações espaçadas por períodos de 6 meses                                                                                 |

|                                 |                                                                                |                                                                  |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                              |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Zoë Aldridge, 2020, Reino Unido | 178 participantes (95 mulheres trans e 83 homens trans)                        | Serviço Nacional de Saúde Transgênero de Nottingham, Reino Unido | Comparação intraindividual dos indivíduos trans pré e pós-THAG                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- A THAG esteve associada a uma diminuição significativa dos sintomas de depressão</li> <li>- Não foi encontrada uma associação entre a THAG e a ansiedade</li> </ul>                                                                                                                  | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 18 meses |
| Priya Chelliah, 2023, EUA       | 115 participantes (80 homens trans e 35 mulheres trans)                        | Clínica de afirmação de gênero de Dallas, Texas                  | Comparação intraindividual dos indivíduos trans pré e pós-THAG                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- A THAG foi associada a uma diminuição dos problemas de imagem corporal, vitimização, depressão e ansiedade.</li> <li>- A diminuição em problemas de imagem corporal também foi associada a diminuição dos sintomas de depressão e a um melhor funcionamento psicossocial.</li> </ul> | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 12 meses |
| Raymond P. Tucker, 2018, EUA    | 206 participantes (178 mulheres trans e 28 homens trans)                       | Publicações em redes sociais                                     | Comparação entre homens e mulheres trans naíves de THAG e sob THAG e entre com ou sem intervenções cirúrgicas | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indivíduos trans sob THAG exibiram níveis mais baixos de ideação suicida e de sintomas depressivos</li> </ul>                                                                                                                                                                        | Estudo transversal com avaliação única                                       |
| Connor Grannis, 2021, EUA       | 42 participantes (23 rapazes trans naíves de THAG e 19 rapazes trans sob THAG) | Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio                   | Comparação entre rapazes trans naíves de THAG e sob THAG                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Os rapazes trans sob THAG exibiram níveis mais baixos de ansiedade e de depressão, diminuição dos problemas de imagem corporal e maior conectividade entre o córtex pré-frontal e a amígdala.</li> </ul>                                                                             | Estudo transversal com avaliação única                                       |

|                                        |                                                                                    |                                                                             |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                             |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Connor Grannis, 2023, EUA              | 82 participantes (50 homens trans e 32 mulheres trans)                             | Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio                              | Comparação entre homens e mulheres trans naíves de THAG e sob THAG       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homens trans sob THAG revelaram menor prevalência de ansiedade, depressão e ideação suicida em comparação a homens naíves de THAG.</li> <li>- Não foi identificada uma relação positiva entre estrogénio e sintomas de depressão e ansiedade.</li> <li>- A administração de estrogénio e testosterona estiveram relacionadas com a diminuição significativa de problemas de imagem corporal.</li> <li>- Não foram verificadas diferenças significativas nos parâmetros BOLD na amígdala esquerda e direita durante uma tarefa de processamento de expressões faciais.</li> <li>- A THAG foi associada a u aumento da conetividade funcional entre a amígdala direita e o córtex pré-frontal ventromedial.</li> </ul> | Estudo transversal com avaliação única                                      |
| Bethany Alice Jones, 2018, Reino Unido | 563 participantes (139 sob THAG e 416 naíves de THAG)                              | Serviço Nacional de Saúde Transgénero do Reino Unido                        | Comparação entre homens e mulheres trans naíves de THAG e sob THAG       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indivíduos trans sob THAG apresentaram menor prevalência de perturbações alimentares em comparação a indivíduos trans naíves de THAG.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Estudo transversal com avaliação única                                      |
| Lisa A. Kilpatrick, 2019, Suécia       | Participantes (40 homens trans, 24 mulheres trans, 11 mulheres cis e 8 homens cis) | Centro de Medicina Transgénero do Karolinska University Hospital, Estocolmo | Comparação entre homens trans, mulheres trans, homens cis e mulheres cis | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento da espessura cortical associada a THAG com testosterona e diminuição da espessura cortical associada a THAG com estrogénios e antiandrogénios</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Estudo longitudinal com duas avaliações espaçadas por um período de 6 meses |

Abreviaturas: **BOLD**, *blood oxygen level-dependent*; **FA**, anisotropia fracional; **FC**, conectividade funcional; **LTM**, lobo temporal medial; **RSN**, redes funcionais em estado de repouso; **rs-FC**, conectividade funcional em estado de repouso (*resting state – functional connectivity*); **THAG**, terapêutica hormonal de afirmação de gênero; **VSC**, volume de substância cinzenta.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

