

	<p><b>UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA</b> <b>FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA - FMB</b> <b>Programa de Pós-Graduação em Ciências da</b> <b>Saúde</b>Largo do Terreiro de Jesus – Pelourinho Tel.: (71) 3283-5582 FAX: (71) 3283-5567 <a href="http://www.possaude.ufba.br">www.possaude.ufba.br</a> E-mail: <a href="mailto:pos.saude@ufba.br">pos.saude@ufba.br</a></p>	
---	--	---

**Clarissa de Castro Carvalho Pedreira**

**EFEITOS DA TERAPIA HORMONAL DE AFIRMAÇÃO DE GÊNERO NA  
CONECTIVIDADE CEREBRAL**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de doutora em Ciências da Saúde, da área de concentração em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Luciana Mattos Barros Oliveira

Salvador – Bahia  
2025

## EFEITOS DA TERAPIA HORMONAL DE AFIRMAÇÃO DE GÊNERO NA CONECTIVIDADE CEREBRAL

### RESUMO

**Introdução:** O número de pessoas transgênero e de gênero diverso (TGD) em busca de terapia hormonal de afirmação de gênero (THAG) aumentou significativamente. Poucos estudos avaliaram os efeitos da THAG na conectividade cerebral em indivíduos TGD. A influência da terapia afirmativa de gênero na conectividade funcional em repouso (*rs-FC*) em pessoas TGD além de pouco conhecidos, não estão claramente estabelecidos, representando uma lacuna a ser explorada. **Objetivos:** Caracterizar os impactos da THAG nos padrões de conectividade cerebral na rede *Default Mode Network (DMN)* e *Salience Network (SN)* em indivíduos TGD. **Métodos:** Um estudo prospectivo com indivíduos TGD, sexo masculino designado ao nascimento (*AMAB*) e sexo feminino designado ao nascimento (*AFAB*), antes e depois da THAG. Os participantes foram submetidos a ressonância magnética funcional em repouso antes e seis meses após THAG. Foram gerados mapas de *rs-FC* para cada participante. Regiões de interesse foram definidas para sementes que ancoram as redes *DMN* e *SN*, especificamente córtex cingulado posterior (CCP) e a ínsula anterior dorsal (IAd). Mapas de *rs-FC* antes e seis meses após THAG foram comparados, gerando um único mapa para cada semente, CCP e IAd, dos subgrupos (*AMAB* e *AFAB*), sendo considerada uma diferença significativa um valor de  $p < 0,05$ , não corrigido. **Resultados:** Quatorze indivíduos TGD, (*AMAB*  $n = 7$ , *AFAB*  $n = 7$ ), com idade média de 27,7 (23,4 - 30,5) anos, foram incluídos no estudo. No grupo *AMAB*, houve aumento significativo na *rs-FC* da semente CCP para o pré-cúneo (nó da rede *DMN*) e redução significativa da *rs-FC* da

semente IAd para o córtex cingulado médio e córtex orbitofrontal (nós da rede SN) após uso de estradiol e antiandrógeno ( $p < 0,05$ , não corrigido). No grupo AFAB, houve redução significativa da *rs-FC* da semente CCP para o pré-cúneo, giro frontal superior e giro parahipocampal (nós da rede DMN) e da semente CCP para a ínsula (entre as redes DMN e SN) após uso de testosterona ( $p < 0,05$ , não corrigido). Adicionalmente, a *rs-FC* da semente IAd para a amígdala, ínsula e córtex cingulado anterior (nós da rede SN) reduziu significativamente após THAG com testosterona ( $p < 0,05$ , não corrigido). **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que a THAG pode modificar os padrões de conectividade nas redes cerebrais envolvidas nos processos emocionais e cognitivos em indivíduos TGD. Este estudo destaca a capacidade notável do cérebro de se adaptar em resposta à THAG.

**Palavras-chaves:** 1. Pessoas transgênero e de gênero diverso; 2. terapia hormonal de afirmação de gênero; 3. Conectividade funcional; 4. Rede de modo padrão; 5. Rede de Saliência

# THE EFFECTS OF GENDER-AFFIRMING HORMONE THERAPY ON THE CONNECTIVITY OF INTRINSIC BRAIN NETWORKS

## SUMMARY

**Background:** There has been an increase in the number of transgender and gender diverse (TGD) people seeking gender-affirming hormone therapy (GAHT). Few studies have examined the effects of GAHT on brain connectivity. The hormonal effects on the brain may be through its influence on intrinsic connectivity. **Objectives:** To characterize the effects of GAHT on patterns of brain's intrinsic connectivity of the default mode network (DMN) and salience network (SN) in TGD individuals. **Methods:** A prospective study of TGD individuals, assigned male at birth (AMAB) and assigned female at birth (AFAB), before and after GAHT was conducted. Participants were scanned using functional magnetic imaging at rest baseline and 6 months after GAHT. resting-state Functional Connectivity (rs-FC) maps were generated for each participant. Regions of interest were generated for key nodes anchoring DMN and SN, specifically the posterior cingulate cortex (PCC) and the dorsal anterior insula (dAI). Baseline and 6-month rs-FC maps were then compared, generating a single group level map of significant differences between timepoints for each seed, PCC and dAI, at  $p < 0.05$ , uncorrected. **Results:** 14 TGD individuals (AMAB  $n = 7$ , AFAB  $n = 7$ ), mean age 27.68 (23.44 – 30.52) were enrolled. In the AMAB group, there was an increase in rs-FC from the PCC seed to the precuneus (within DMN) and a decrease in rs-FC from the dAI seed to the mid cingulate cortex and orbitofrontal cortex (within SN) after estradiol and antiandrogen use ( $p_{\text{uncorr}} < 0.05$ ). In the AFAB group, there was a significant decrease in rs-FC

from the PCC seed to the precuneus, superior frontal gyrus, parahippocampal gyrus, and insula (within the DMN and between the DMN and SN) after testosterone use ( $p_{\text{uncorr}} < 0.05$ ). Additionally, rs-FC from the dAI seed to the amygdala, insula, and anterior cingulate cortex (within the SN) significantly decreased after GAHT with testosterone ( $p_{\text{uncorr}} < 0.05$ ). **Conclusions:** Our findings suggest that GAHT can influence patterns of intrinsic connectivity within brain networks involved in emotional and cognitive process in TGD individuals. This study highlights the brain's remarkable capacity to adapt in response to GAHT.

**Key-words:** 1. transgender and gender diverse people; 2. gender-affirming hormone therapy; 3. Functional Connectivity; 4. default mode network; 5. Salience network.

**Tabela 1** - Comparação das características clínico-demográficas entre indivíduos cisgênero e TGD

Variável	Transgênero (n=14)	Cisgênero (n=18)	valor de p
<b>Idade (anos), mediana (IIQ)</b>	27,7 (23,4 - 30,5)	26,4 (21,6 - 29,2)	0,613
<b>Etnia /Raça, n (%)</b>			
Asiáticos	2 (14,3)	4 (22,2)	
Pretos	1 (7,1)	1 (5,6)	0,707
Hispânicos/Latinos	2 (14,3)	4 (22,2)	
Multiraciais		2 (11,1)	
Branco	9 (64,3)	7 (38,9)	
<b>Prática de Atividade Física, n (%)</b>	7 (50,0)	13 (72,2)	0,397
<b>Amnart (QI)</b>	119,8 (111,8 - 123,9)	119,3 (111,4 - 122,2)	0,747
<b>Obesidade ou sobrepeso, n (%)</b>	7 (50,0)	6 (33,3)	0,473
<b>Nível Educacional, n (%)</b>			
2o grau completo	2 (14,3)	3 (16,7)	
Curso Superior Incompleto	4 (28,6)	4 (22,2)	0,689
Curso Superior Completo	6 (42,8)	5 (27,8)	
Pós-Graduação	2 (14,3)	6 (33,3)	
<b>Orientação Sexual, n (%)</b>			
Pansexual	5 (35,7)		
Bissexual	4 (28,6)	2 (11,1)	<0,001
Homossexual	3 (21,4)		
Heterossexual	1 (7,1)	15 (83,3)	
Não Revelado	1 (7,1)	1 (5,6)	
<b>Uso Drogas, n (%)</b>	7 (50,0)	6 (33,3)	0,473
<b>Ingesta de Álcool, n (%)</b>	11 (78,6)	14 (77,8)	1
<b>Dominância Manual (Destro), n (%)</b>	11(78,6)	15(83,3)	1

TGD: transgênero e de gênero diverso; IIQ: intervalo interquartil; QI: quociente intelectual

**Tabela 2** - Comparação das características clínico-demográficas entre indivíduos *AFAB* e *AMAB*

Variável	<i>AFAB</i> (n=7) THAG testosterona	<i>AMAB</i> (n=7) THAG estradiol e antiandrógeno	valor de <i>p</i>
<b>Idade (anos), mediana (IIQ)</b>	27,3 (25,5 - 28,7)	28,05 (22,6 - 31,7)	0,902
<b>Identidade de Gênero, n (%)</b>			
Binário	3 (42,9)	6 (85,7)	<b>0,005</b>
Não Binário	4 (57,1)	1 (14,3)	
<b>Idade de Disforia de Gênero (anos), mediana (IIQ)</b>	12,0 (7,5 - 18,0)	15,0 (13,5 - 21,0)	0,178
<b>Prática de Atividade Física, n (%)</b>	3 (42,9)	4 (57,1)	1
<b><i>Amnart</i> (QI), mediana (IIQ)</b>	110,9 (108,4 - 117,3)	124,0 (120,8 - 125,4)	<b>0,011</b>
<b>Obesidade ou sobrepeso, n (%)</b>	3 (42,9)	4 (57,1)	1
<b>Nível Educacional, n (%)</b>			
2o grau completo	1 (14,3)		
Curso Superior Incompleto	2 (28,6)	2 (28,6)	0,790
Curso Superior Completo	2 (28,6)	4 (57,1)	
Pós-Graduação	1 (14,3)	1 (14,3)	
Outros	1 (14,3)		
<b>Orientação Sexual, n (%)</b>			
Pansexual	2 (28,6)	3 (42,9)	
Bissexual	2 (28,6)	2 (28,6)	1
Homossexual	1 (14,3)	2 (28,6)	
Heterossexual	1 (14,3)		
Não Revelado	1 (14,3)		
<b>Uso Drogas, n (%)</b>	4 (57,1)	3 (42,9)	1
<b>Ingesta de Álcool, n (%)</b>	5 (71,4)	6 (85,7)	1
<b>Dominância Manual (Destro), n (%)</b>	5 (71,4)	6 (85,7)	1

*AFAB*: sexo feminino designado ao nascimento; *AMAB*: sexo masculino designado ao nascimento; IIQ: intervalo interquartil; THAG: terapia hormonal de afirmação de gênero; QI: quociente intelectual

**Tabela 4** - Avaliação psicológica de indivíduos AFAB e AMAB antes e após THAG

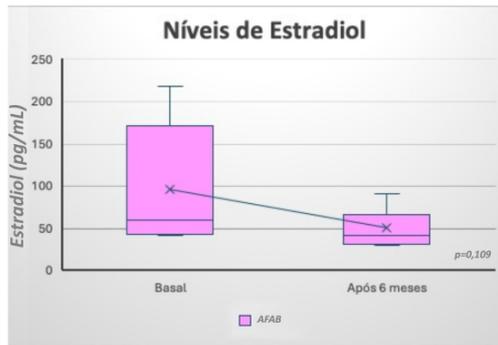
Variável Psicológica	TGD (n=14)			AFAB (n=7)			AMAB (n=7)		
	BL	6M após THAG	Valor de p	BL	6M após testosterona	Valor de p	BL	6M após estradiol e antiandrogênio	Valor de p
Ansiedade	44,00 (37,50 - 50,75)	44,00 (37,00 - 49,75)	0,451	39,00 (37,50 - 48,00)	39,00 (35,00 - 49,50)	0,271	44,00 (40,50 - 53,00)	45,00 (40,00 - 50,50)	1
Depressão	12,00 (9,25 - 14,00)	12,50 (11,25 - 14,00)	0,244	13,00 (9,50 - 17,00)	12,00 (11,50 - 13,00)	0,799	11,00 (9,00 - 13,50)	14,00 (11,50 - 15,00)	<b>0,034</b>
Ruminação	53,00 (44,00 - 58,75)	52,50 (40,50 - 58,00)	0,421	57,00 (44,00 - 58,50)	54,00 (41,00 - 58,50)	0,402	50,00 (45,00 - 58,50)	51,00 (44,00 - 56,50)	0,800
Neuroticismo	41,50 (38,50 - 45,00)	40,00 (38,00 - 42,75)	0,480	40,00 (38,50 - 44,50)	38,00 (37,50 - 40,00)	0,248	42,00 (39,50 - 46,50)	42,00 (40,00 - 46,50)	1
Conscienciosidade	41,50 (36,25 - 47,00)	40,50 (34,50 - 45,25)	0,179	41,00 (37,00 - 46,50)	41,00 (38,00 - 42,50)	0,784	42,00 (33,00 - 48,50)	39,00 (29,50 - 48,00)	0,071
Extroversão	37,50 (36,00 - 45,50)	41,00 (36,25 - 47,50)	<b>0,025</b>	38,00 (36,50 - 45,00)	41,00 (37,00 - 48,00)	0,056	37,00 (35,00 - 43,50)	41,00 (35,50 - 45,50)	0,343
Abertura à Experiência	40,00 (38,50 - 42,00)	41,00 (34,50 - 43,00)	1	40,00 (37,50 - 40,00)	36,00 (33,50 - 39,50)	0,293	42,00 (40,50 - 42,00)	43,00 (42,00 - 43,50)	0,099
Amabilidade	46,50 (42,25 - 53,50)	46,50 (43,50 - 52,00)	0,753	44,00 (41,00 - 49,00)	43,00 (43,00 - 47,00)	0,866	47,00 (45,00 - 55,50)	49,00 (45,50 - 56,50)	0,410
Sentimentos Negativos	20,00 (16,25 - 21,75)	18,00 (13,00 - 23,75)	0,759	17,00 (14,50 - 30,50)	18,00 (12,00 - 27,50)	1	20,00 (19,00 - 20,50)	18,00 (14,50 - 22,50)	0,787
Sentimentos Positivos	25,50 (23,25 - 28,75)	29,00 (24,50 - 30,75)	0,099	29,00 (24,00 - 33,00)	30,00 (26,50 - 34,50)	0,207	25,00 (23,00 - 27,00)	27,00 (24,50 - 29,50)	0,402
Sintomas de Estresse Pós-Traumático	12,50 (7,25 - 15,75)	13,50 (7,00 - 19,00)	0,649	9,00 (7,50 - 21,00)	16,00 (7,50 - 18,00)	0,799	13,00 (9,50 - 14,50)	13,00 (7,00 - 18,50)	0,834

TGD: Transgênero e de gênero diverso; AFAB: sexo feminino designado ao nascimento; AMAB: sexo masculino designado ao nascimento; THAG: terapia hormonal de afirmação de gênero; BL: primeira visita; 6M: 6 meses

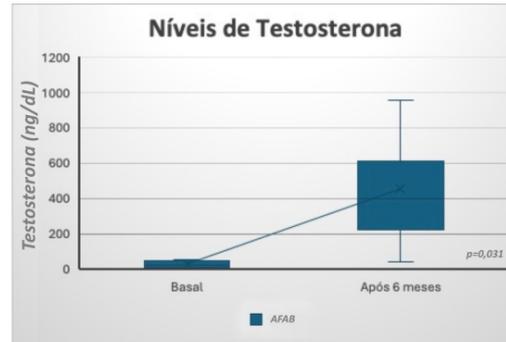
**Tabela 6 - Avaliação cognitiva (D-KEFS) de indivíduos AFAB e AMAB antes e após THAG**

Variável Cognitiva	TGD (n=14)			AFAB (n=7)			AMAB (n=7)		
	BL	6M	Valor de p	BL	6M após testosterona	Valor de p	BL	6M após estradiol e antiandrogênio	Valor de p
D-KEFS Condição 3-Inibição (percentil ajustado)	87,50 (75,00 - 91,00)	91,00 (84,00 - 97,25)	0,291	75,00 (50,00 - 91,00)	84,00 (50,00 - 91,00)	1	91,00 (84,00 - 93,00)	98,00 (89,50 - 98,00)	0,058
D-KEFS Condição 4-Inibição/Troca (percentil ajustado)	75,00 (63,00 - 84,00)	79,50 (75,00 - 91,00)	0,123	75,00 (37,00 - 79,50)	75,00 (37,00 - 83,00)	0,174	84,00 (69,00 - 87,50)	84,00 (79,50 - 93,00)	0,343
D-KEFS Combinação de Nomes (percentil ajustado)	37,00 (28,00 - 50,00)	56,50 (25,00 - 81,75)	<b>0,047</b>	37,00 (31,00 - 43,50)	25,00 (25,00 - 69,00)	0,787	50,00 (26,50 - 50,00)	75,00 (43,50 - 87,50)	0,059
D-KEFS Análise de Erro-Condição 3: Inibição (percentil ajustado)	69,00 (50,00 - 75,00)	75,00 (63,00 - 75,00)	0,187	75,00 (45,50 - 75,00)	63,00 (63,00 - 75,00)	0,787	63,00 (50,00 - 69,00)	75,00 (75,00 - 75,00)	0,095
D-KEFS Análise de Erro-Condição 4: Inibição/Troca (percentil ajustado)	37,00 (28,00 - 50,00)	63,00 (63,00 - 63,00)	<b>0,005</b>	37,00 (17,00 - 43,50)	63,00 (63,00 - 63,00)	<b>0,034</b>	50,00 (37,00 - 50,00)	63,00 (56,50 - 69,00)	0,100

TGD: transgênero e de gênero diverso; AFAB: sexo feminino designado ao nascimento; AMAB: sexo masculino designado ao nascimento; THAG: terapia hormonal de afirmação de gênero; D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; BL: primeira visita; 6M: 6 meses

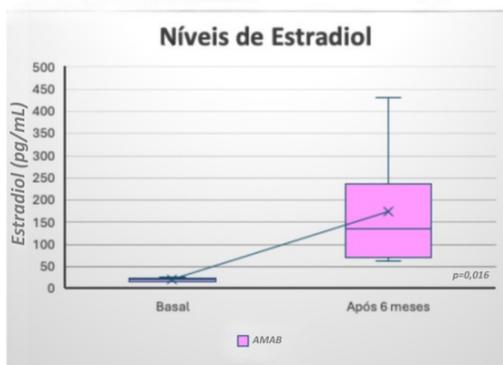


A

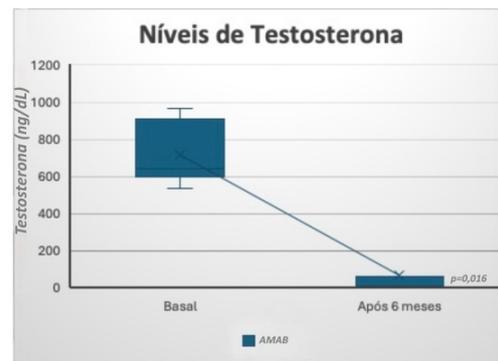


B

**Gráfico 1:** Níveis de estradiol basal e seis meses após THAG (A) e níveis de testosterona basal e seis meses após THAG (B) em indivíduos *AFAB*.

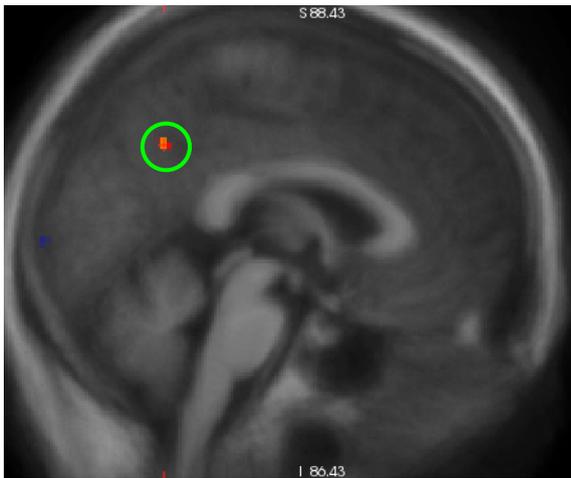


A

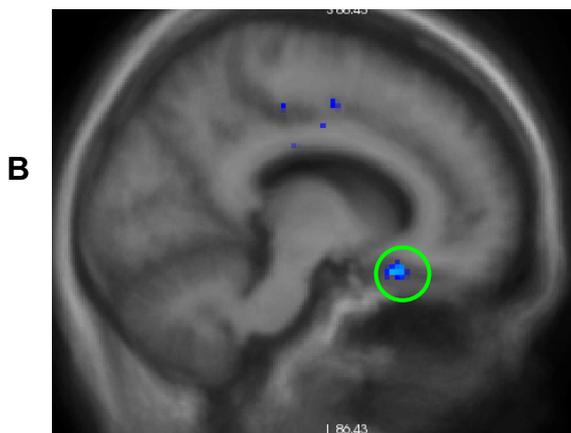
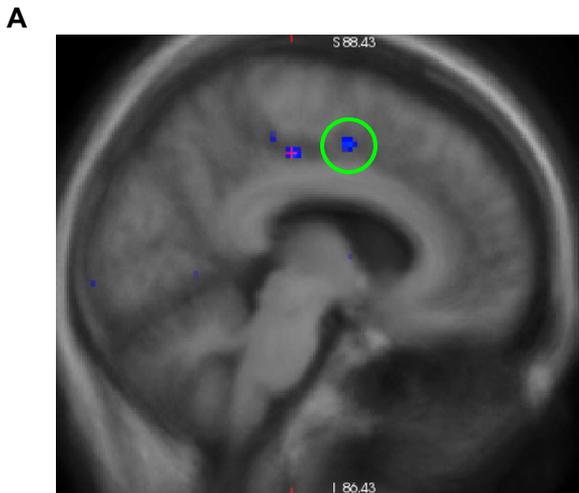


B

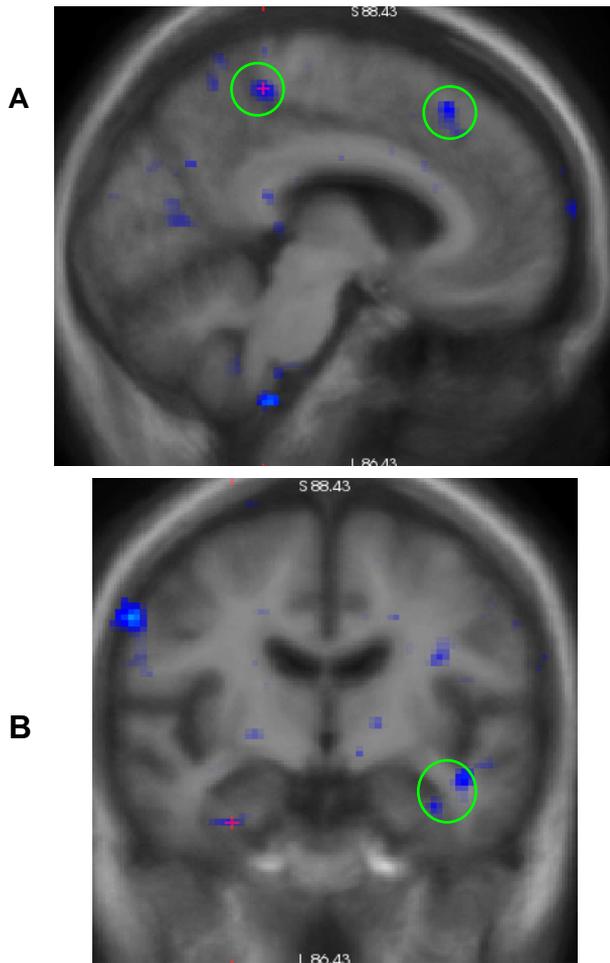
**Gráfico 2:** Níveis de estradiol basal e seis meses após THAG (A) e níveis de testosterona basal e seis meses após THAG (B) em indivíduos *AMAB*.



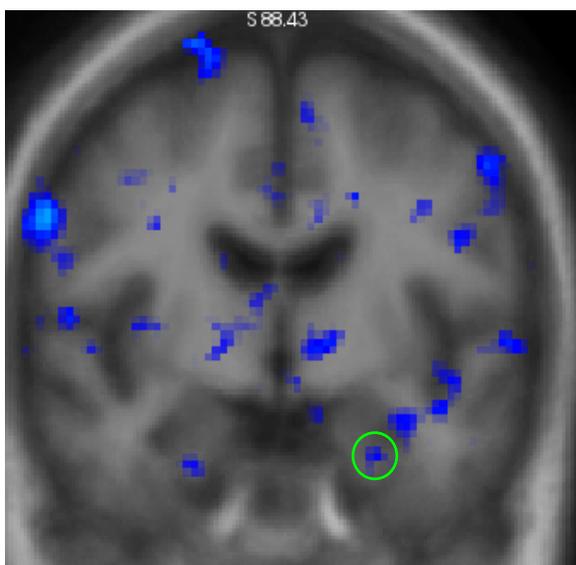
**Figura 9:** imagem mostrando aumento da conectividade funcional da semente CCP para o pré-cúneo no grupo *AMAB* após uso de estradiol e antiandrógeno ( $p < 0,05$ , não corrigido). CCP: córtex cingulado posterior; *AMAB*: sexo masculino designado ao nascimento.



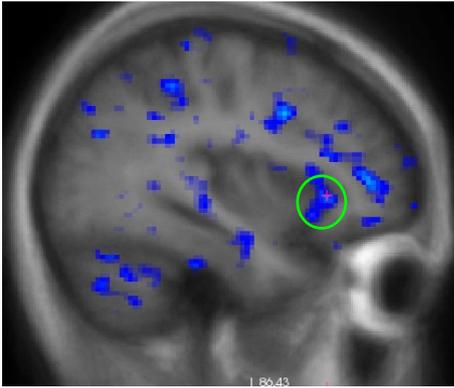
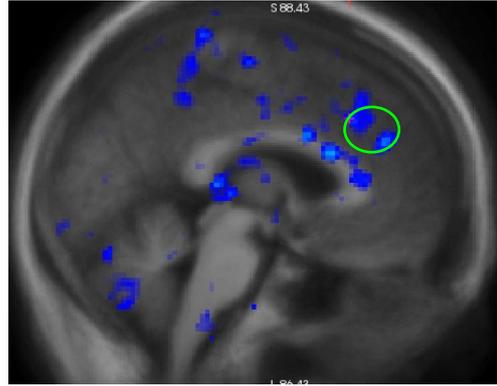
**Figura 10:** imagens mostrando redução da conectividade funcional da semente IAd para córtex cingulado médio (A) e o córtex orbitofrontal (B) no grupo *AMAB* após uso de estradiol e antiandrógeno ( $p < 0,05$ , não corrigido). IAd: ínsula anterior dorsal; *AMAB*: sexo masculino designado ao nascimento.



**Figura 11:** imagens mostrando redução da conectividade funcional da semente CCP para o pré-cúneo, giro frontal superior (A) e giro parahipocampal (B) no grupo *AFAB* após uso de testosterona ( $p < 0,05$ , não corrigido). CCP: córtex cingulado posterior; *AFAB*: sexo feminino designado ao nascimento.



**Figura 12:** imagem mostrando redução da conectividade funcional da semente IAd para amígdala no grupo *AFAB* após uso de testosterona ( $p < 0,05$ , não corrigido). IAd: ínsula anterior dorsal; *AFAB*: sexo feminino designado ao nascimento.

**A****B**

**Figura 13:** imagens mostrando redução da conectividade funcional da semente IAd para a ínsula (A) e córtex cingulado anterior (B) no grupo *AFAB* após uso de testosterona ( $p < 0,05$ , não corrigido). IAd: ínsula anterior dorsal; *AFAB*: sexo feminino designado ao nascimento.