

**Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento**

**Faculdade de Medicina**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**UFRGS**

**ANDRÉ GONZALES REAL**

Orientadora: Maria Inês Rodrigues Lobato

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Vivência de traumas na infância e estigma e o impacto de eventos traumáticos na concentração sérica de citocinas inflamatórias em indivíduos portadores de Disforia de Gênero (DSM-5)**

Porto Alegre, 2019

**Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento**  
**Faculdade de Medicina**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**UFRGS**

**ANDRÉ GONZALES REAL**

Orientadora: Maria Inês Rodrigues Lobato

**Vivência de traumas na infância e estigma e o impacto de eventos traumáticos na concentração sérica de citocinas inflamatórias em indivíduos portadores de Disforia de Gênero (DSM-5)**

Dissertação apresentada para obtenção de título de Mestre à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Porto Alegre, 2019

## CIP - Catalogação na Publicação

Gonzales Real, André  
Vivência de traumas na infância e estigma e o  
impacto de eventos traumáticos na concentração sérica  
de citocinas inflamatórias em indivíduos portadores de  
Disforia de Gênero (DSM-5) / André Gonzales Real. --  
2019.  
77 f.  
Orientadora: Maria Inês Rodrigues Lobato.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do  
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Disforia de gênero. 2. Citocinas inflamatórias.  
3. Maus-tratos na infância. 4. Discriminação. 5.  
Transexualidade. I. Lobato, Maria Inês Rodrigues,  
orient. II. Título.

## Sumário

Sumário .....	4
DEDICATÓRIA .....	5
AGRADECIMENTOS.....	6
ABSTRACT .....	7
RESUMO.....	8
ABREVIACÕES E SIGNIFICADOS .....	10
INTRODUÇÃO GERAL .....	11
DISFORIA DE GÊNERO – CONCEITOS E DIAGNÓSTICO .....	12
DISFORIA DE GÊNERO – ETIOLOGIA.....	14
DISFORIA DE GÊNERO - EPIDEMIOLOGIA.....	15
DISFORIA DE GÊNERO – ESTRESSE DE MINORIA E MAIOR PSICOPATOLOGIA .....	15
MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA.....	18
DISFORIA DE GÊNERO - ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS.....	19
BDNF .....	19
BDNF, TRAUMA E PSICOPATOLOGIA.....	20
CITOCINAS.....	22
CITOCINAS, TRAUMA E PSICOPATOLOGIA .....	23
JUSTIFICATIVA.....	26
OBJETIVOS.....	27
OBJETIVO GERAL.....	27
OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	27
CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	53
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXO A – CARTA DE ACEITE DE PROJETO PELO CEP.....	64
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	65
ANEXO C – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO IBGE .....	67
ANEXO D – ESCALA DE DISCRIMINAÇÃO EXPLÍCITA .....	68
ANEXO E - CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE (CTQ) - QUESTIONÁRIO DE TRAUMA NA INFÂNCIA .....	70
ANEXO F – DEPRESSION, ANXIETY AND STRESS SCALE.....	71
ANEXO G - COLUMBIA- SUICIDE SEVERITY RATING SCALE .....	72
ESCALA DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE SUICÍDIO DE COLUMBIA (C-SSRS).....	72
ANEXO H – COLABORAÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO.....	77

## **DEDICATÓRIA**

Dedico, inicialmente, este trabalho a minha família, em especial a meus pais pelo apoio, incentivo e exemplo que sempre me deram.

Dedico, também, aos pacientes, que batalham diariamente contra a discriminação e preconceito. Aprendi muito sobre tolerância e empatia neste convívio.

## AGRADECIMENTOS

A professora Maria Inês por ter me aceitado como aluno de mestrado e ter me dado esta grande oportunidade de conhecimento, crescimento pessoal e profissional e divertidas reuniões. Obrigado pela confiança e amizade.

A querida Anna Martha que desde que nos conhecemos foi muito gentil, parceira e me incentivou desde o início. Agradeço muito a colaboração desde o início, assim como todas as oportunidades, conhecimentos compartilhados e ajuda com as análises estatísticas. Sem esta parceria o trabalho seria muito mais difícil. Obrigado pela paciência.

A minha família, em especial aos meus pais, pelo exemplo dado.

A meu namorado, Luis, pelo apoio nestes dois anos, paciência e em especial as revisões de textos em inglês.

A minha colega de residência e mestrado, Grasiela Marcon, pela grande parceria, amizade, incentivo e exemplo.

Aos bolsistas de iniciação científica pelo apoio com as coletas de dados.

A todos os colegas do PROTIG pela parceria, ajuda e companheirismo neste período. Fazer parte desta equipe também é um incentivo para fazer pesquisa. Em especial, ao Angelo e Maiko por ajudarem também em algum momento da pesquisa.

A Giovana e Larissa pelo apoio com as dosagens séricas no Laboratório.

Aos meus professores de faculdade e de residência médica em psiquiatria. Com certeza, o estímulo, exemplo e incentivo de vocês foi fundamental para esta conquista. Em especial, a Bruna Chaves Lopes e José Ribamar Saraiva jr.

Aos meus amigos que nesta jornada me apoiaram e fizeram parte desta conquista.

Aos pacientes pela disposição em participar da pesquisa.

Ao HCPA e FIPE pelo financiamento para realização desta pesquisa.

## ABSTRACT

Gender Dysphoria (GD) has been more and more studied over the last years. This condition is characterized by marked incongruence between gender experienced and sex assigned at birth. GD is a rare condition, which although prevalence is not yet defined, is estimated in 1:20,000 (or 0.005%) to 1:10,000 (0.014%) for transsexual women and in 1: 50,000 (or 0.002%) to 1: 33,333 (or 0.003%). GD individuals are often exposed to rejection, aggression and other forms of hostile expression due to their gender identity, in addition to high rates of childhood maltreatment. These situations place GD individuals at higher risk for psychopathology, which is observed in many studies.

The few studies that assess biomarkers in the GD population, so far, focus solely on BDNF. BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) is a neurotrophin and is related to synaptic plasticity, neuronal survival and normal maturation of neuronal pathways. Chronic stress through BDNF reduction leads to neurogenesis suppression. It has already been observed that, when compared to non-GD individuals, GD individuals present lower BDNF levels.

Cytokines act as regulators of our immune system. Both chronic and acute exposure to cytokines, can lead to alterations in neurotransmitters in SNC that can mimic depressive symptoms. Cytokines, such as IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$ , when in abnormal levels, have been associated to a variety of psychiatric disorders, like mood and anxiety disorders. Currently, there are no studies that assess these inflammatory markers in GD individuals.

The present study compared trauma exposure in childhood and situations of discrimination between transsexual women and men. Likewise, we sought to compare IL1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  levels between the groups, in order to search for biological evidence of a higher prevalence of psychopathology in GD individuals, in addition to exposure to discrimination and prejudice. We verified that transsexual women are more exposed to childhood maltreatment than are men ( $p = .046$ ), similarly, they experience more discrimination than do men ( $p = .002$ ). In addition, transsexual women also presented higher rates of suicidal thoughts ( $p < .001$ ) and attempts ( $p = .001$ ) than did men. However, no significant differences were observed in the assessed cytokine levels between both groups.

Our study concluded that GD individuals suffer discrimination from childhood to adulthood, which places these individuals at higher risk of presenting suicidal behavior and other psychopathologies. Likewise, we suggest that GD alone is not a factor that directly influences such inflammatory biomarkers.

**Key-words:** gender dysphoria; childhood maltreatment; discrimination; inflammatory cytokines; transsexuality.

## RESUMO

A Disforia de Gênero (DG) vem sendo cada vez mais estudada nos últimos anos. Esta condição é caracterizada por acentuada incongruência entre o gênero vivenciado e o sexo de nascimento. A DG é uma condição rara, cuja prevalência ainda não está bem definida, sendo estimada de 1:20.000 (ou 0,005%) a 1:10.000 (ou 0.014%) para mulheres transexuais e de 1: 50.000 (ou 0,002%) a 1: 33.333 (ou 0,003%) para homens transexuais. Indivíduos com DG estão com frequência expostos a rejeição, agressão e outras formas de expressão hostil devido a sua identidade de gênero, além de apresentarem altos índices de maus-tratos na infância. Ambas situações colocam indivíduos com DG em maior risco para psicopatologia, o que é observado em diversos estudos.

Os poucos estudos que avaliam biomarcadores na população com DG, até o momento, abordam BDNF. BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) ou Fator Neurotrófico derivado do Cérebro é uma neurotrofina e está relacionada à plasticidade sináptica, à neurogênese, à sobrevivência neuronal e à maturação normal das vias neuronais. O estresse crônico, através da redução do BDNF, leva à supressão da neurogênese. Já se observou que, quando comparados com indivíduos sem DG, indivíduos com DG apresentam níveis mais baixos de BDNF.

Citocinas são reguladores do nosso sistema imune. Tanto a exposição crônica quanto aguda a citocinas, pode levar a alterações de neurotransmissores no SNC que podem mimetizar quadros depressivos. Citocinas, como IL1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ , quando estão em níveis anormais, tem sido associadas a diversos transtornos psiquiátricos, como Transtornos de Humor e de Ansiedade. Ainda não existem estudos que avaliem estes marcadores inflamatórios em indivíduos com DG.

O presente estudo buscou comparar exposição a traumas na infância e situações de discriminação entre mulheres transexuais e homens. Da mesma forma, buscou-se comparar os níveis séricos de IL1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$  entre os grupos, em vistas de buscar evidências biológicas para a maior prevalência de psicopatologia em indivíduos com DG, além da exposição à discriminação e preconceito. Verificamos que mulheres transexuais estão mais expostas a maus-tratos na infância do que homens ( $p = .046$ ), assim como vivenciam mais situações de discriminação do que homens ( $p = .002$ ). Da mesma forma, mulheres transexuais também apresentam maiores índices de pensamento ( $p < .001$ ) e tentativa suicida ( $p = .001$ ) do que homens. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos níveis séricos das citocinas avaliadas.

Nosso estudo conclui que indivíduos com DG sofrem discriminação da infância a vida adulta, o que os colocam em maior risco para apresentar comportamento suicida e outras psicopatologias. Igualmente, sugere-se que a DG, isoladamente, não é um fator que influencie diretamente em marcadores inflamatórios.



**Palavras chave:** disforia de gênero; maus-tratos na infância; discriminação; citocinas inflamatórias; Transexualidade.

## ABREVIACÕES E SIGNIFICADOS

<b>ACTH</b>	Hormônio Adrenocorticotrófico
<b>BDNF</b>	Fator Neurotrófico derivado do Cérebro ou <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
<b>CAG</b>	Cirurgia de Afirmação de Gênero
<b>CID</b>	Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da Organização Mundial de Saúde
<b>CFM</b>	Conselho Federal de Medicina
<b>CRH</b>	Hormônio Liberador de Corticotrofina
<b>DG</b>	Disforia de Gênero
<b>DSM</b>	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>HHA</b>	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
<b>Homem</b>	Pessoa que nasce do sexo masculino e se identifica com o mesmo gênero do sexo de nascimento
<b>Homem transexual</b>	Pessoa que faz a transição do sexo feminino para o masculino
<b>IG</b>	Incongruência de Gênero
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LGBT</b>	Lésbicas, Gays, Bissexuais e Travestis, Transexuais ou Transgêneros
<b>MTI</b>	Maus-tratos na infância
<b>Mulher</b>	Pessoa que nasce do sexo feminino e se identifica com o mesmo gênero do sexo de nascimento
<b>Mulher transexual</b>	Pessoa que faz a transição do sexo masculino para o feminino
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PROTIG</b>	Programa de Identidade de Gênero
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>TEPT</b>	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
<b>TDM</b>	Transtorno Depressivo Maior
<b>THB</b>	Transtorno de Humor Bipolar
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$

## **INTRODUÇÃO GERAL**

Diferentes orientações sexuais vêm tendo maior aceitação da sociedade nos últimos anos. No entanto, questões relacionadas a identidade de gênero ainda são polêmicas e geram maior resistência à sua aceitação. A presente dissertação abordará sobre este tema e alguns termos relacionados a essa questão.

A expressão “sexo designado ao nascimento” representa a dicotomia masculino e feminino, referindo-se aos aspectos biológicos do indivíduo, como, por exemplo, seus cromossomos, hormônios sexuais e genitálias interna e externa. O termo “gênero” se refere ao papel desempenhado pelo indivíduo na sociedade, que pode ser como homem, mulher ou outro gênero e é provavelmente construído através da interação de aspectos biológicos, sociais e psicológicos.

Sabemos que pessoas portadoras de Disforia de Gênero (DG) têm maior prevalência de transtornos psiquiátricos, como depressão, transtornos de ansiedade e comportamento suicida, e isto parece estar relacionado ao fato de sofrerem constantemente com estigma, preconceito e vitimização. O presente estudo busca elucidar a influência deste estresse crônico em marcadores biológicos que podem estar relacionados a transtornos psiquiátricos vivenciados por essa população.

## DISFORIA DE GÊNERO – CONCEITOS E DIAGNÓSTICO

Identidade de gênero é um termo que se refere ao gênero que um indivíduo se identifica, como, por exemplo, masculino ou feminino (1). Transgêneros, (termo definido por movimentos de Lésbicas, Gays, Bissexuais e Travestis, Transexuais ou Transgêneros (LGBT)) são aqueles indivíduos que se identificam com um gênero diferente daquele que é esperado em relação ao sexo de nascimento e dentro deste grupo temos indivíduos com DG (2).

Em 1966, Harry Benjamin, através da obra *The Transsexual Phenomenon*, descreveu a condição que na época se chamava de transexualismo (3). Em 1987, o DSM-III Revision incluiu o diagnóstico de Transtorno de Identidade de Gênero para descrever pessoas com DG, focando principalmente no desejo de viver, há pelo menos dois anos, como alguém do gênero oposto (4).

Na década de 90, a Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da Organização Mundial de Saúde (CID-10) (5) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (6) foram publicados e passaram a classificar essa condição, respectivamente, como Transtorno de Identidade Sexual e Transtorno de Identidade de Gênero, descrevendo-a como:

*Desejo de viver e ser aceito como um membro do sexo oposto, usualmente acompanhado por uma sensação de desconforto ou impropriedade de seu próprio sexo anatômico e um desejo de se submeter a tratamento hormonal e cirurgia para tornar seu corpo tão congruente quanto possível com o sexo preferido. (CID 10)*

Mais recentemente, em 2013, a American Psychiatric Association publicou o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), onde o Transtorno de Identidade de Gênero passou a ser chamado de Disforia de Gênero (DG). Nesta edição, a DG foi classificada em um capítulo separado (antes estava no capítulo de Disfunções Sexuais e Parafilias), caracterizando esta condição da seguinte forma (2):

- A. *Incongruência acentuada entre o gênero experimentado/expresso e o gênero designado de uma pessoa, com duração de pelo menos seis meses, manifestada por no mínimo dois dos seguintes:*
1. *Incongruência acentuada entre o gênero experimentado/expresso e as características sexuais primárias e/ou secundárias (ou, em adolescentes jovens, as características sexuais secundárias previstas)*
  2. *Forte desejo de livrar-se das próprias características sexuais primárias e/ou em razão de incongruência acentuada com o gênero experimentado/expresso (ou, em adolescentes jovens, desejo de impedir o desenvolvimento das características sexuais secundárias previstas).*

3. *Forte desejo pelas características sexuais primárias e/ou secundárias de outro gênero.*
  4. *Forte desejo de pertencer ao outro gênero (ou a algum gênero alternativo diferente do designado)*
  5. *Forte desejo de ser tratado como o outro gênero (ou como algum gênero alternativo diferente do designado)*
  6. *Forte convicção de ter o sentimentos e reações típicos do outro gênero (ou de algum gênero alternativo diferente do designado)*
- B. *A condição está associada a sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.*  
(DSM-V)

Igualmente, em 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS), publicou a Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da Organização Mundial de Saúde (CID-11), ainda sem edição disponível, também alterando o nome de Transexualidade para Incongruência de Gênero (IG) e passando tal condição para o agora novo capítulo “Condições relacionadas a saúde sexual” (7,8). Ao caracterizar a IG, a CID-11 também descreve uma persistente e acentuada incongruência entre o gênero experimentado e o sexo de nascimento. No entanto, diferentemente da DSM-5, a CID-11 não considera a necessidade de disfunção social como critério diagnóstico e é vaga quanto ao critério tempo (*presença da incongruência por muitos meses*) comparado aos pelo menos 6 meses descritos pelo DSM-5:

*“A incongruência de gênero na adolescência e no adulto é caracterizada por uma acentuada e persistente incongruência entre o gênero experimentado por um indivíduo e o sexo de nascimento, manifestado por pelo menos dois dos seguintes:*

1. *Forte aversão ou desconforto com os caracteres sexuais primários ou secundários (em adolescentes, preocupação em ter os caracteres secundários de forma antecipada) devido a sua incongruência com o gênero experimentado;*
2. *Forte desejo para livrar-se de alguns ou todos caracteres sexuais primários e/ou secundários (em adolescentes, preocupação em ter os caracteres secundários de forma antecipada) devido sua incongruência com o gênero experimentado;*
3. *Forte desejo de ter os caracteres sexuais primários e/ou secundários do gênero experimentado. O indivíduo vivencia um forte desejo em ser tratado (viver e ser aceito) como uma pessoa do gênero experimentado. A incongruência de gênero vivenciada deve ter sido presente continuamente por pelo menos alguns meses. O diagnóstico não pode ser realizado antes do início da puberdade. Comportamentos e preferências variantes de gênero sozinhas não são bases para este diagnóstico. ” (CID-11)*

## DISFORIA DE GÊNERO – ETIOLOGIA

A etiologia da DG segue inconclusiva. Alguns estudos sugerem mecanismos biológicos na gênese da DG, como fatores genéticos e exposição no período pré-natal a hormônios sexuais (9), em contraste, não existem evidências de que há influência ambiental no desenvolvimento do quadro (10). Os ovários e os testículos se desenvolvem por volta da sexta semana de gestação (11). Nos fetos masculinos, até a 12ª semana, os testículos são responsáveis pela produção de testosterona que é necessária para diferenciação do órgão sexual. No feto feminino, ao contrário, a diferenciação da genitália ocorre pela falta de andrógenos (11). Mais adiante no período intrauterino, a influência da testosterona desenvolve no feto um cérebro “masculino”, enquanto a falta da testosterona leva um cérebro “feminino” (9). Acredita-se que estas diferenciações ocorrem de formas opostas na DG, ou seja, ocorre uma incongruência entre o “gênero do cérebro” e sua genitália (9). Da mesma forma, sabe-se que o cérebro de indivíduos transexuais se assemelha mais com o de indivíduos do sexo que se identificam, principalmente em áreas específicas relacionadas ao gênero (11).

Depois do nascimento, as diferenças entre os sexos podem ser observadas no comportamento do bebê. Nos primeiros dias de vida, recém-nascidos femininos tem preferência por olhar para rostos humanos, enquanto masculinos preferem olhar para objetos (12). Nos primeiros meses de vida, as meninas já preferem brincar com bonecas e os meninos com carrinhos e bola, independentemente de pressão social (10). Porém, meninas expostas intraútero a testosterona, como ocorre na Hiperplasia Adrenal Congênita, preferem brincar com meninos, brinquedos de características masculinas e exibem algumas características de personalidade tipicamente masculinas (13). Estes dados revelam que a testosterona desempenha um papel importante nos comportamentos característicos de gênero. Sugere-se, também, que a exposição intrauterina a andrógenos pode estar relacionada ao surgimento da DG, mesmo que isto não seja o único fator determinante (9). Ainda assim, comportamentos variantes de gênero na infância não significam tornar-se um indivíduo com DG no futuro. Wallien e Cohen-Kettenis observaram que 43% das crianças que apresentavam DG na infância não mais expressavam a incongruência de gênero na adolescência (14). A grande maioria destes tornar-se-á homossexual, sem DG, na vida adulta (15,16).

Estudos tem observado que irmãos de primeiro grau tem chance aumentada de desenvolver DG do que a população geral, o mesmo acontece com gêmeos, sendo que os monozigóticos apresentam maior concordância em apresentar DG do que dizigóticos (17,18). Tais resultados sugerem influência direta de fatores genéticos envolvidos na gênese da DG. Ainda assim, nenhum gene específico tem sido considerado responsável para o desenvolvimento da DG (10).

## **DISFORIA DE GÊNERO - EPIDEMIOLOGIA**

Ao estudar a epidemiologia da DG/IG os estudos esbarram em diversos obstáculos, como a raridade da condição, a dificuldade de acesso à saúde, o preconceito e estigmatização que sofrem (19). Por este motivo há diferenças epidemiológicas considerando hábitos sociais de uma população para outra, em determinado período histórico (20). A grande maioria dos estudos de prevalência sobre DG/IG, apresentam dados apenas do mundo ocidental (grande parte, europeus), tendo poucos estudos do mundo oriental - algo curioso, uma vez que alguns países ocidentais, como a Tailândia, são bastante tolerantes a essa condição (20). Igualmente, os critérios diagnósticos tem mudado nos últimos anos, o que dificulta uma avaliação mais padronizada dos estudos de prevalência (21,22). Diante disso, os estudos, até então, têm mensurado a prevalência através dos indivíduos que buscam serviços especializados para realização de cirurgia de afirmação de gênero (CAG) ou hormonioterapia, o que não abrange toda a população que apresenta esta condição, uma vez que nem todas as pessoas com DG buscam estes tratamentos. Portanto, muito provavelmente sua prevalência tem sido subestimada (20,21).

De acordo com o DSM-5, a prevalência é estimada de 1:20.000 (ou 0,005%) a 1:10.000 (ou 0.014%) para mulheres transexuais e de 1: 50.000 (ou 0,002%) a 1: 33.333 (ou 0,003%) para homens transexuais (23). Já, Arcelus e colegas publicaram a única metanálise existente sobre prevalência em DG, onde encontraram uma prevalência de 6,8/100.000 (0,000068) para mulheres transexuais e de 2,6/100.000 (0,000026) para homens transexuais (20). Da mesma forma, outros estudos encontraram prevalências maiores que as descritas (22) e, de fato, tem sido observado que a prevalência da DG tem aumentado nos últimos estudos, assim como a procura por atendimento especializado (21,24,25). Acredita-se que este aumento venha ocorrendo por alguns fatores, como a desestigmatização e desenvolvimento de tolerância da sociedade em relação aos indivíduos com DG, a maior visibilidade do tema na mídia, maior acesso as informações na Internet e conhecimento da disponibilidade de tratamentos (20,24,26).

## **DISFORIA DE GÊNERO – ESTRESSE DE MINORIA E MAIOR PSICOPATOLOGIA**

Tais movimentos (de mudança de critérios diagnósticos e classificação nosológica) demonstram a tentativa de reduzir o preconceito sofrido por essa população, sem deixar de poder proporcionar acesso à saúde adequado. Além disso, ambas as classificações deixam de considerar apenas identidades de gênero binárias – masculino ou feminino -, e passam a considerar também

outras variáveis de gênero (7). Nesse sentido, o gênero tem sido entendido como um espectro, considerando a condição DG - uma variante dentro da normalidade.

“Heteronormatividade” é um conceito criado pelo pesquisador americano Michael Warner, em 1993, para descrever comportamentos nos quais as pessoas naturalmente distribuem-se nos gêneros masculino e feminino, sendo a heterossexualidade a norma que norteia suas relações. De acordo com a “heteronormatividade” há um alinhamento natural entre sexo, sexualidade e identidade de gênero essencial para a manutenção de vínculos humanos (27). Ao confrontar estas normas, os indivíduos com DG estão mais vulneráveis a sofrerem situações de discriminação e desaprovação social, que podem variar de agressões silenciosas (como olhares) até agressões físicas (incluindo homicídios).

O termo estigma refere-se a prática social de rotular e rejeitar as diferenças entre as pessoas como uma forma de controle social (28). Podemos descrever três tipos de estigma: estrutural, interpessoal e individual. O estigma estrutural inclui as normas e políticas sociais e institucionais que pode dificultar o acesso a diversas formas de assistência, oportunidades ou bem-estar. O estigma interpessoal se refere a situações de abuso verbal ou sexual e violência física devido a uma determinada identidade ou expressão de gênero de alguém. E, por fim, o estigma individual abrange sentimentos em que o próprio indivíduo tem em relação a si ou crenças que percebem que os outros podem ter sobre eles, levando a antecipação da discriminação (19). Indivíduos com DG estão expostos a todos estes tipos de estigma. Além das agressões verbais e físicas constantemente sofridas (estigmas interpessoal), os indivíduos com DG lidam com diversas formas de estigma estrutural, como por exemplo dificuldade de acesso a saúde, pouco preparo das equipes de saúde para lidar com esta população, dificuldade de acesso a empregos melhores remunerados e outras limitações institucionais de acesso a qualquer tipo de serviço (19). Sabe-se, ainda, que estes indivíduos frequentemente sofrem agressão e rejeição por parte da família e, muitas vezes, isso acontece ainda na infância (29). Além disso, a falta de suporte social também gera piores desfechos em saúde, como isolamento, baixa autoestima e depressão (30). Estas situações marginalizam este grupo da sociedade, o que por si só também aumenta o estigma (31). Por fim, a internalização e expectativa da discriminação (estigma individual) pode levar a evitação de situações sociais e consultas médicas, por exemplo. Inclusive, alguns indivíduos podem até evitar de expor sua identidade de gênero como forma de lidar com o medo de sofrer alguma retaliação (19).

Em 1995, Meyer descreveu o *Estresse de Minoria* referindo-se à exposição crônica à rejeição, agressão e outras formas de expressão hostil a populações minoritárias de algum grupo social em determinado período de tempo (32). Trata-se de um estresse de característica crônica, que se soma a outros estressores usuais que também são vividos pela população geral e, portanto, necessita de um



empenho maior para se adaptar a estas condições do que um grupo não-minoritário. Grupos socialmente minoritários, incluindo minorias sexuais como LGBT, têm maior chance de estarem expostos a tais situações por conta da cultura dominante e estrutura social que muitas vezes não reflete a de uma minoria (33). Meyer retratou três fatores que minorias estão expostas: (a) a vivência direta do preconceito, seja, por exemplo, por políticas públicas que dificultem acesso a serviços ou a violência sofrida; (b) a expectativa de sofrer preconceito, através da ideia de que sua identidade de gênero ou orientação sexual não serão aceitos; (c) a internalização do preconceito, no qual o indivíduo tem crenças negativas em relação a si por conta de sua orientação sexual e identidade de gênero (32). Vários autores evidenciaram que indivíduos com DG apresentam maior prevalência de transtornos psiquiátricos em comparação com não DG e relacionam o *Estresse de Minoria* como possível fator desencadeante para estes transtornos (25,34–45). Entre os transtornos de eixo I, indivíduos com DG apresentam maior comorbidade com transtorno de ansiedade e transtorno depressivo maior, enquanto de eixo II, de personalidade tipo Borderline. No entanto, não apresentam maior prevalência de psicopatologias mais graves como esquizofrenia e transtorno de humor bipolar (THB) do que a população geral (43,46,47). Para qualquer psicopatologia de Eixo I, a prevalência ao longo da vida pode chegar a 69% e a 38% para quadros psiquiátricos atuais (47). Ainda que o Estresse de Minoria justifique este aumento de psicopatologia em populações minoritárias, aparentemente um subgrupo pode utilizar destas situações de discriminação para promover resiliência e melhores estratégias de enfrentamento, especialmente através da convivência com pessoas do mesmo grupo minoritário onde há maior aceitação e suporte (33).

Uma revisão sistemática feita pela OMS, com o intuito de identificar a prevalência de situações de violência sexual e física em minorias sexuais e de gênero, encontrou uma prevalência de 6 a 24% de violências físicas e de 4 a 11,4% de violências sexuais (48). Estas situações eram particularmente mais frequentes em indivíduos com DG, o que pode ser explicado pelo envolvimento com trabalhos sexuais. A discriminação diária e a exposição a situações de violência, inclusive de parceiros íntimos, têm sido associadas a piores desfechos de saúde mental, uso de substâncias psicoativas e maior frequência de contaminação por doenças sexualmente transmissíveis nessa população (19,34,49–53). Considerando que os indivíduos com DG têm maiores dificuldades para capacitação profissional e ascensão social, acabam pertencendo a grupos populacionais de menor poder aquisitivo, o que isoladamente já é fator de estresse (30,49). Portanto, pessoas com DG somam estressores (gênero e baixo nível sócioeconômico), além de maiores dificuldades de acesso a serviços de saúde e histórico de maior prevalência de maus-tratos na infância (MTI), o que aumenta em 4 vezes o risco de maior desfecho psicopatológico (30,54).

## MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA

Conforme a OMS, MTI são quaisquer formas de agressão física ou emocional a uma criança (55). Quando se avalia estas situações, cinco grupos principais de MTI são avaliados: abuso e negligência emocional, abuso e negligência física e abuso sexual (55). Trata-se de um problema de saúde pública, pois além da repercussão no próprio indivíduo, ele tem um risco aumentado de cometer violências domésticas (56), repercutindo em toda a sociedade. Stoltenborgh e colegas conduziram uma metanálise com 244 estudos para avaliar a prevalência de MTI na população geral (57). Quando avaliadas as categorias de MTI, os resultados mostraram prevalências de 12,7% de abuso sexual, 22,6% de abuso físico, 36,3% de abuso emocional, 16,3% de negligência física e 18,4% de negligência emocional.

Diversos estudos tem avaliado o impacto deletério de MTI na saúde mental tanto da criança quanto do adulto. A criança que sofre MTI apresenta com mais frequência quadros de Transtorno Opositor Desafiador, Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), Transtornos Ansiosos, Depressão, ideação suicida, e Transtorno de Ajustamento (58). No adulto, tem se evidenciado associações de MTI com Esquizofrenia (59), Transtorno Bipolar (60), Depressão (61), Transtornos ansiosos (61), Transtorno por uso de substâncias e Transtornos de Personalidade (58). Inclusive, MTI também está relacionado com pior gravidade e cronicidade de quadros de depressão (62).

Crianças com comportamento variante de gênero têm risco aumentado de sofrer MTI (63). Igualmente, quando se analisa minorias sexuais, como indivíduos da comunidade LGBT, estes estão em maior risco de terem sofrido algum tipo de MTI (64). Até o momento, poucos estudos avaliaram MTI na população com DG. Elevadas taxas de abuso sexual (55%) em mulheres transexuais já foram relatadas (65), ainda que sem maiores implicações na saúde mental e vida profissional destes indivíduos. Também avaliando abuso sexual, Carballo-Diéguéz encontrou prevalência semelhante (51%) em mulheres transexuais brasileiras, porém um terço destas pessoas não haviam considerado ter tido relação sexual antes dos 13 anos com indivíduos mais velhos como abuso sexual (66). Já Kersting e colegas observaram que indivíduos com DG tiveram mais vivências de MTI do que indivíduos internados em uma unidade psiquiátrica e MTI não estava relacionado a sintomas dissociativos nessa população (67). Nosso grupo, no entanto, observou que um quarto dos indivíduos com DG haviam sofrido alguma forma de MTI e isto estava relacionado a maior frequência de comorbidades psiquiátricas e envolvimento com trabalho sexual na vida adulta (54). Neste sentido, Bandini e colegas encontraram uma prevalência de 27,5% de MTI, que na maioria das vezes eram recorrentes (68). Neste mesmo estudo também foram encontradas não só associações de MTI com maior frequência de sintomas psiquiátricos, mas também com pior satisfação corporal (68).

## DISFORIA DE GÊNERO - ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Alguns indivíduos com DG procuram serviços médicos com o objetivo de adequar suas características sexuais primárias e secundárias ao gênero vivenciado por meio de hormonioterapia e/ou CAG (2). Existem evidências que demonstram que os indivíduos que estão sob estes tratamentos apresentam melhores desfechos de saúde mental e psicossociais, quando comparados aos que não realizam (44). Da mesma forma, há uma revisão sistemática mostrando que há uma melhora em sintomas de ansiedade e depressão e da qualidade de vida após a introdução destes tratamentos (69). Nessa perspectiva, nosso grupo encontrou que as mulheres com DG que estavam em psicoterapia de grupo apresentavam melhores escores de pensamentos ruminativos, um marcador de sofrimento psicológico, quanto mais tempo estavam em tratamento (38). Indo de encontro com este dado, o apoio social e o convívio com outras pessoas com DG têm efeito protetivo em relação ao possível impacto do estigma no estresse psicológico (19).

No Brasil, em 1997, o Conselho Federal de Medicina (CFM), pela Resolução nº 1.482/97, determinou que a assistência a pacientes diagnosticados com DG, para maiores de 18 anos, deveria ser realizada em hospitais universitários por uma equipe multidisciplinar (70). O Programa de Identidade de Gênero (PROTIG) foi criado, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em 1998, seguindo as normas estipuladas pelo CFM. Nele, além do acompanhamento terapêutico, realiza-se a CAG. A conduta da assistência clínica dos indivíduos com DG que têm acesso aos serviços de saúde do PROTIG é orientada pelas normas definidas pela Portaria nº 2.803,19 de novembro de 2013 que ampliou o Processo Transexualizador no Sistema Único de Saúde (SUS). Conforme os critérios estabelecidos na Resolução nº 1.652, de 2002 do Conselho Federal de Medicina (CFM).

### BDNF

Não existem muitos estudos que avaliem biomarcadores na população com DG. Na realidade, os que existem, atualmente, abordam BDNF, portanto, considera-se importante abordar este assunto na presente tese. BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) ou Fator Neurotrófico derivado do Cérebro é uma neurotrofina, sendo a mais abundantemente expressa no Sistema Nervoso Central (SNC), tanto pela glia quanto pelos neurônios, principalmente no hipocampo, amígdala, neocórtex e cerebelo (71). O BDNF está envolvido em alguns benefícios para o cérebro, incluindo a plasticidade sináptica, a neurogênese, a sobrevivência neuronal e a maturação normal das vias neuronais (72,73). No hipocampo, especificamente, o BDNF pode refinar e aumentar o número de sinapses (71). O

BDNF passa pela barreira hematoencefálica e, diante disso, seus níveis séricos periféricos correlacionam-se com os níveis de BDNF no SNC (74,75). Diversos fatores parecem influenciar o BDNF, como nossa genética, tabagismo, atividades físicas, índice de massa corporal e doenças sistêmicas (76–78).

O cérebro é uma peça chave quando o tema é eventos estressores. Ele não só define o que é estressante para si, mas também sofre diretamente com os efeitos do estresse, respondendo de forma química e estrutural tanto a estressores agudos quanto crônicos (77,79). Quando passamos por uma situação de estresse, seja físico ou psicológico, ativamos o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). Inicialmente, o hipotálamo libera hormônio liberador de corticotrofina (CRH). O CRH age na hipófise para que ela libere o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que, por sua vez, na glândula adrenal libera glicocorticoides (nos humanos, o principal é o cortisol) e de mineralocorticoides que interferem tanto na transcrição (80) quanto na metilação do gene BDNF, ou seja, controlam a expressão do BDNF (71,81,82). Em curto prazo, a liberação de corticoides apresenta efeito benéfico ao mobilizar estoques de energia e suprimir funções não vitais, permitindo resposta de fuga (83); contudo, a exposição prolongada a concentrações elevadas de hormônios esteroides, característica de estresse crônico, está associada a diversos desfechos negativos (79,84), causando atrofia dendríticas (85), morte neuronal (84) e redução da neurogênese (86). Os glicocorticoides em longo prazo, portanto, exibem ação oposta ao BDNF (87,88).

Alguns tipos de estresse agudo e diversos tipos de estresse crônico, podem levar a supressão da neurogênese (79). No cérebro, o hipocampo é uma das estruturas cerebrais relacionadas a função cognitiva e também uma das mais sensíveis ao estresse. O estresse crônico, através da redução do BDNF, leva a supressão da neurogênese (89,90). Ainda, outras regiões do cérebro também são afetadas em situações de estresse crônico: como a amígdala e o córtex pré-frontal. Na amígdala, há um aumento de sinapses, o que reflete a exacerbação da função de condicionamento do medo, enquanto no córtex pré-frontal há um comprometimento da função atencional (79). De fato, o BDNF em concentrações séricas elevadas ou normais pode incentivar o uso de defesas mais saudáveis quando passamos por situações estressantes, promovendo resiliência e diminuindo o risco de quadros depressivos (77).

## **BDNF, TRAUMA E PSICOPATOLOGIA**

Há, portanto, evidências que estabelecem o BDNF como fator determinante na resposta cerebral a eventos estressores, inclusive de alterações sustentadas do BDNF em pacientes que

sofreram maus-tratos na infância (91). Em estudos com pacientes clínicos, os níveis séricos de BDNF têm sido negativamente associados a eventos traumáticos (60,91) e a doenças psiquiátricas (92), como THB (60,93,94), TDM (95) e esquizofrenia (96). Enquanto o tratamento adequado para estas condições (como antidepressivos para TDM e estabilizadores de humor para THB) pode aumentar os níveis séricos de BDNF (72,95) e a eutimia pode normalizá-los (94).

Nessa perspectiva, tanto a exposição a estresse crônico quanto a presença de desordens psiquiátricas estão relacionadas à redução da concentração sérica de BDNF. Em estudo prévio, comparamos os níveis séricos de BDNF de 45 mulheres transexuais, selecionados no ambulatório do HCPA, e 66 homens (97). Foi verificado que os níveis séricos de BDNF foram significativamente menores ( $p = 0,003$ ) nas mulheres transexuais (média  $\pm$  SD - 18,13 ng / mL  $\pm$  5,66) (97). Ainda assim, este trabalho foi contraposto por outro grupo, uma vez que todas as pacientes estavam em uso de hormonioterapia e que o uso dos hormônios poderia ter influenciado negativamente os níveis séricos de BDNF (98). Ainda que a hormonioterapia em todas as pacientes pudesse ser um fator de confusão em nosso estudo, tal divergência ainda necessita maior esclarecimento, pois há evidência de que ocorrem flutuações positivas no BDNF em resposta ao aumento do estradiol em mulheres durante o ciclo menstrual (99). Neste sentido, hipotetizamos que o BDNF possa ser um biomarcador de vulnerabilidade social nas mulheres transexuais que avaliamos e da alta frequência de maus-tratos na infância e piores desfechos psicossociais nessa população, como demonstrado por nosso grupo (54,100). Nessa perspectiva, a redução na concentração de BDNF seria uma possível conexão entre exposição a estresse de minoria e doenças psiquiátricas observadas entre indivíduos com DG (100). Por outro lado, Fuss e colegas, conduziram um estudo de seguimento de 20 mulheres transexuais onde avaliaram a concentração sérica de BDNF antes do início da hormonioterapia e compararam com a concentração sérica de BDNF após 12 meses do tratamento (101). Nesse estudo, foi encontrado uma redução dos níveis de BDNF após 12 meses de tratamento e esta alteração foi atribuída ao uso de hormônios (no caso, estrogênio).

Em outro estudo, em busca de dados semelhantes para a população de homens com DG, comparamos 27 homens transexuais, com 31 mulheres e 30 homens (102). Novamente, encontramos uma redução no nível sérico de BDNF na população DG em comparação a ambos grupos, mulheres ( $p = 0,027$ ) e homens ( $p = 0,035$ ) (102). No entanto, Auer e colegas, em um estudo semelhante ao de Fuss e colegas realizado em 2015, não encontraram diferenças nos níveis séricos de BDNF após comparar o BDNF antes e após 12 meses de tratamento hormonal com testosterona em homens transexuais ( $n = 29$ ). Diante disso, considerou-se que o BDNF não é influenciado pelo uso exógeno de testosterona – hormônio utilizado para tratamento de homens transexuais (103). Logo,

confirmamos que a redução dos níveis de BDNF na população com DG se dá devido a exposição do *Estresse de Minoria*.

Há evidências de que o estradiol e a progesterona aumentam direta ou indiretamente a neuroplasticidade por meio do BDNF e do glutamato, respectivamente (104). Além disso, modelos *in vitro* evidenciaram que hormônios esteroides elevam a liberação de BDNF de neurônios e de astrócitos (105). Ainda em relação a alternativas terapêuticas para indivíduos com DG, hipotetizamos que a CAG aliviará o sofrimento psicológico da incongruência entre o gênero experimentado e a genitália externa na DG e que isso refletiria em aumento nos níveis séricos de BDNF. No entanto, nosso grupo não encontrou diferenças ao comparar os níveis séricos de BDNF antes e após a CAG em mulheres transexuais (106).

## CITOCINAS

Citocinas (também chamadas de interleucinas) são proteínas, relativamente grandes, secretadas principalmente por células brancas (em especial linfócitos T, macrófagos e monócitos) na periferia, enquanto que no cérebro são secretadas por astrócitos e micróglia (107–109) e funcionam como mensageiras que regulam o nosso sistema imune (109). Além da barreira física (como nossa pele), temos dois tipos de imunidade: a inata e a adaptativa. A imunidade inata é a primeira linha de defesa (após a barreira física) e é inespecífica, age contra patógenos que compartilham estruturas semelhantes. Já a imunidade adaptativa, age de forma mais específica contra determinados patógenos, com anticorpos liberados pelos linfócitos B. Estas respostas imunológicas são efetuadas por uma ação conjunta dos diferentes tipos de células brancas e as citocinas agem de forma a coordenar o funcionamento dos anticorpos (108). O nosso sistema imune atua combatendo ameaças ao organismo, seja por doenças, traumas, isquemia, hipóxia ou diversos outros estímulos (110). No cérebro, a micróglia também pode ser acionada em situações de estresse, gerando respostas inflamatórias (111). Podemos classificar as citocinas em 2 grupos: as pró-inflamatórias e as anti-inflamatórias. Dentre as principais citocinas pró-inflamatórias podemos incluir a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  e dentre as anti-inflamatórias estão incluídas as IL-4, IL-10 e IL-13.

Da mesma forma como ocorre com o BDNF, as citocinas também interagem com os glicocorticoides. As citocinas exercem um feedback negativo no eixo HHA, efeito bastante característico de quadros de depressão, retratado pela resistência aos glicocorticoides (110). Apesar de os glicocorticoides serem conhecidos muitas vezes por serem imunossupressores, na realidade, eles agem de forma a modular o sistema imunológico. Enquanto algumas citocinas são estimuladas,

normalmente as de característica pró-inflamatória, como por exemplo, IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6, outras são suprimidas, como a IL-10 que é anti-inflamatória, sob a ação dos glicocorticoides (112).

Uma das teorias para o desenvolvimento de psicopatologias como transtornos de humor e de ansiedade é a “hipótese das citocinas”, que propõe que as alterações comportamentais que ocorrem nestes transtornos são decorrentes de alterações nos níveis de citocinas (113). Um dos pioneiros no assunto, Maes observou que pacientes deprimidos e pacientes esquizofrênicos apresentavam alterações de biomarcadores inflamatórios (113–115). Essa ativação de fatores inflamatórios, como as citocinas, ocorrem em resposta a fatores estressantes e interferem em outros mecanismos associados a quadros depressivos, como metabolismo de neurotransmissores, neuroplasticidade e fatores neuroendócrinos (110,112,116,117).

## **CITOCINAS, TRAUMA E PSICOPATOLOGIA**

Diversos estudos têm confirmado a “hipótese das citocinas”. De fato, tanto a exposição crônica quanto aguda a citocinas, pode levar a alterações de neurotransmissores no SNC que podem mimetizar quadros depressivos (111,117). Da mesma forma, em situações de estresse, a micróglia é ativada e desencadeia respostas inflamatórias liberando citocinas pró-inflamatórias e, assim, interfere na neurogênese e na expressão de fatores de crescimento neuronal, como o BDNF, algo que está relacionado a sintomas depressivos (77,111). Alguns estudos encontraram que pessoas com depressão também tinham maior probabilidade de ter sofrido trauma na infância, e isto estava associado a uma elevação de citocinas inflamatórias, especialmente IL-6 (118–120). Também, já foi observado que a exposição à citocinas pode levar a alterações comportamentais, como Interferon- $\alpha$  utilizado para tratamento de neoplasias (121). Outros estudos, têm associado resistência a tratamento antidepressivo a níveis elevados de citocinas inflamatórias (122,123) e que tratamentos com medicações anti-inflamatórias, em associação de antidepressivos, podem melhorar sintomas depressivos (124,125) e normalizar os níveis de citocinas pós tratamento (122). O mesmo acontece em pacientes bipolares em tratamento com estabilizadores de humor (126).

No presente estudo, as citocinas analisadas serão: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ . De forma geral, elas exercem funções complexas e diversas no nosso sistema imune e SNC; agem como moduladoras da resposta inflamatória, e dependendo do quanto está sendo liberado e se é de forma aguda ou crônica, agem de diferentes maneiras. Por exemplo, em níveis fisiológicos, estas citocinas inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) podem melhorar a neurogênese e funções cognitivas, enquanto em níveis supra-fisiológicos, contribuem para a patofisiologia de transtornos mentais, uma vez que

diminuem o trofismo neuronal, a neurogênese, aumentam estresse oxidativo e liberação de glutamato, além de induzir a apoptose algumas células importantes (como oligodendrócitos e astrócitos) (110). Outra questão em relação ao mecanismo patofisiológico nos transtornos de humor e de ansiedade é que citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e IL-6, induzem a produção da enzima Indoleamina-2-3-dioxigenase (IDO), que transforma triptofano (conhecido precursor da serotonina) em quinurenina (127,128). A quinurenina, por sua vez, sob ação da micróglia e macrófagos, é transformada em ácido quinolínico, que tem ação agonista no receptor N-metil-D-aspartato que pode bloquear a recaptação de glutamato por astrócitos (129). Ainda, esse catabolismo do triptofano reduz a quantidade de serotonina disponível, que juntamente com a maior atividade da via da quinurenina, está relacionado a transtornos de humor e ansiedade (77).

Dentre estas citocinas, IL-1 $\beta$  IL-6 e TNF- $\alpha$  apresentam-se elevadas, especialmente, em quadros de TDM, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtornos de ansiedade, como Transtorno de Pânico e Transtorno de Ansiedade Generalizada, Esquizofrenia e TEPT (109,127,130–134). A IL-6 é uma das citocinas inflamatórias mais positivamente associada a psicopatologia e também está associada comportamento suicida e THB (em todas as fases do THB) (135,136), enquanto a IL-10, uma citocina anti-inflamatória, está aumentada na fase de eutimia do THB (137). Também, como relatado anteriormente, há evidência de haver relação entre alterações inflamatórias e passar por eventos traumáticos, tanto na vida adulta (com alterações em IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ), quanto na infância (com alterações sustentadas em IL-6) (118–120,138). Da mesma forma como ocorre com BDNF, as citocinas também sofrem influência de fatores relacionados ao estilo de vida, como tabagismo, sedentarismo e obesidade (129).

**Tabela 1 – Interleucinas avaliadas neste estudo, sua origem e função**

<b>Interleucina</b>	<b>Origem</b>	<b>Atividade</b>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Macrófagos, monócitos Dendrócitos	Diferenciação das células envolvidas nas respostas inflamatórias e imunológicas, proliferação de células B e anticorpos, proliferação de células Natural Killer, reagente de fase aguda, amplifica resposta imune
<b>IL-6</b>	Macrófagos, Linfócitos T	Induz crescimento e diferenciação de Linfócitos T e B; Reagente de fase aguda.
<b>IL-10</b>	Linfócitos T	Inibe a ativação da resposta celular, inibe a produção de citocinas pelos monócitos e macrófagos



<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Macrófagos, Linfócitos T, Mastócitos e Células Natural Killer	Mediador inflamatório de diversas outras células e citocinas, reagente de fase aguda, amplifica resposta imune. Atividade antitumoral
--------------------------------	---	--

(139)

Os hormônios sexuais exercem influência direta no nosso sistema imune aumentando a produção de células imunes (140). Assim como em relação ao BDNF, agindo de forma benéfica para a neuroplasticidade, em mulheres o estrogênio parece agir de forma a reduzir os níveis de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  (141). Diante disso, pode ser observado que mulheres em pós-menopausa têm maior predisposição para doença de Alzheimer e doenças degenerativas, por conta da deficiência estrogênica (142), enquanto o uso de estrogênio em ratas parece reduzir a liberação de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (143). Da mesma forma, homens com hipogonadismo, ou seja, com baixos níveis de testosterona, também apresentam maior risco para doenças neurodegenerativas (144). Através de uma revisão sistemática, Bianchi demonstrou que baixos níveis de testosterona estão associados a piores parâmetros de citocinas inflamatórias, assim como a administração de testosterona em indivíduos hipogonádicos diminui os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  (145). Em um experimento com ratas, Shivers e colegas encontraram que após a administração de estrogênio exógeno, as ratas apresentaram redução dos parâmetros de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (ambas citocinas inflamatórias), incluindo um grupo de ratas ooforectomizadas – ou seja, sem produção gonadal de qualquer hormônio sexual (146). Esta condição, de administração de estradiol exógeno, poderia se assemelhar a de mulheres transexuais, por exemplo.

Ainda não existem estudos que correlacionem citocinas inflamatórias e população com DG. No entanto, alterações em citocinas inflamatórias podem ser uma conexão entre a maior vivência de traumas, tanto na infância quanto na vida adulta, e maior psicopatologia nesta população. Além disso, as citocinas inflamatórias provavelmente interagem com a expressão de BDNF, comprometendo funções importantes, como neurogênese (111).

## JUSTIFICATIVA

Indivíduos com DG sofrem com maior frequência situações de discriminação e agressão, tanto física quanto psicológica. Diante disso, estas pessoas vivem uma expectativa de rejeição social e internalizam o preconceito. Esta condição de estresse crônico, pode ser chamada “*Estresse de Minoria*”. Igualmente, esta população também vivencia maus-tratos na infância com maior frequência. Ambas condições, vivência de maus-tratos na infância e o “*Estresse de Minoria*”, estão associados a piores desfechos psicossociais e maior psicopatologia. De fato, indivíduos com DG apresentam altas prevalências de TDM, Transtornos de Ansiedade e ideação suicida.

Da mesma forma, sofrer maus-tratos na infância, ser vítima de discriminação e agressão e ter algum transtorno psiquiátrico, como, por exemplo, o TDM, estão associados a piora dos níveis de marcadores inflamatórios, como as citocinas. O BDNF e as citocinas interagem entre si, agindo na neurogênese e na sobrevivência neuronal. Além disso, as citocinas também agem no metabolismo de neurotransmissores, neuroplasticidade e fatores neuroendócrinos, e, quando em níveis suprafisiológicos, podem interferir negativamente em desfechos de saúde mental.

Diante do exposto, a alteração dos níveis de citocinas inflamatórias são uma possível explicação dos aspectos biológicos envolvidos entre a maior vivência de eventos traumáticos, “*Estresse de Minoria*” e maior psicopatologia na população com DG.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Comparar a prevalência de exposição a situações de discriminação e estigma entre mulheres transexuais e homens. Comparar a vivência eventos traumáticos na infância entre mulheres transexuais e homens. Verificar associação entre exposição a eventos traumáticos, tanto na infância quanto na vida adulta e concentração sérica de citocinas inflamatórias.

### **OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- a) Verificar a prevalência de eventos traumáticos na infância em mulheres transexuais e homens.
- b) Verificar a prevalência de situações de discriminação e estigma em mulheres transexuais e homens.
- c) Comparar a concentração sérica de citocinas inflamatórias entre mulheres transexuais e homens.
- d) Comparar a concentração sérica de citocinas inflamatórias entre pessoas expostas e não expostas a eventos traumáticos tanto na infância quanto na vida adulta.
- e) Comparar a concentração sérica de citocinas inflamatórias entre pessoas expostas e não expostas a situações de discriminação e estigma na vida adulta.

## Cover Letter

Dr. Samuel Harris  
Editor-in-Chief  
*BioMed Central Psychiatry*

May 22<sup>th</sup>, 2019

Dear Dr. Samuel Harris:

I am pleased to submit an original research article entitled “Gender dysphoria: prejudice from childhood to adulthood; but no impact in inflammation. A cross-sectional controlled study.” by André Gonzales Real; Anna Martha Vaites Fontanari; Angelo Brandelli Costa; Giovana Bristot; Larissa Fagundes de Oliveira; Ana Maria Kamphorst; Maiko Abel Schneider; Maria Inês Rodrigues Lobato, for consideration for publication in the *Journal of Psychiatric Research*. Our group have previously published the BDNF differences between transsexual and non-transsexual individuals (Fontanari et al, 2013; Fontanari et al, 2016) and this manuscript is a continuation of investigations of biomarkers in Gender Dysphoria.

In this manuscript, we show that transsexual women are more exposed to both childhood maltreatment and general discrimination in adult life when comparing to non-transsexual men. However, our results did not find higher levels of cytokines, which has been found to be associated with history of childhood maltreatment and could biologically explain higher prevalences of psychiatric disorders. Through the article we discuss our findings.

We believe that this manuscript is appropriate for publication by *BioMed Central Psychiatry* because it is the first study to focus on inflammatory cytokines and to evaluate both childhood maltreatment and general discrimination in Gender Dysphoria, using a case-control methodology. Our study can be a start for further research on inflammatory biomarkers in Gender Dysphoria.

This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. We have no conflicts of interest to disclose.

Thank you for your consideration!

Sincerely,  
André Gonzales Real, MD  
Postgraduate Program of Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Gender dysphoria: prejudice from childhood to adulthood; but no impact in inflammation. A cross-sectional controlled study.**

**Authors:** André Gonzales Real, MD<sup>1,2</sup>; Anna Martha Vaitses Fontanari, MD, MSc<sup>1,2</sup>; Angelo Brandelli Costa, PhD<sup>3</sup>; Giovana Bristot, MSc<sup>4,5</sup>; Larissa Fagundes de Oliveira, BSc<sup>4</sup>; Ana Maria Kamphorst, BSc<sup>1</sup>; Maiko Abel Schneider, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Maria Inês Rodrigues Lobato, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Gender Identity Program (Programa de Identidade de Gênero), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>2</sup> Postgraduate Program of Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>3</sup> Department of Psychology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>4</sup> Laboratory of Molecular Psychiatry, INCT for Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>5</sup> Postgraduate Program of Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence and Proofs should be sent to:

André Gonzales Real

Departamento de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

CEP 90035-903, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Telephone (5551) 3359-8000

E-mail [andregreal@gmail.com](mailto:andregreal@gmail.com)

## Abstract

**Background:** Gender Dysphoria (GD) is characterized by a marked incongruence between experienced gender and one's gender assigned at birth. Transsexual individuals present a higher prevalence of psychiatric disorders when compared to non-transsexual populations, and it has been proposed that *Minority Stress*, *i.e.*, discrimination or prejudice, has a relevant impact on these outcomes. Transsexuals also have increased chances of having experienced maltreatment during childhood. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  are examples of inflammatory cytokines which act as messengers regulating our immune system. Imbalanced levels in such cytokines are linked to history of childhood maltreatment and are associated with psychiatric disorders, such as depression and anxiety disorders. To evaluate differences in IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  levels and exposure to traumatic events in childhood and adulthood, we compared individuals with and without GD (DSM-5) (respectively,  $n = 31$  and  $n = 34$ ). **Methods:** Cross-sectional controlled study comparing 34 transsexual women and 31 non-transsexual men. They underwent through structured interview, assessing sociodemographic information, mood and anxiety symptoms, childhood maltreatment, explicit discrimination and suicidal ideation and inflammatory cytokine levels (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$ ) were measured by multiplex immunoassay. **Results:** GD individuals experienced more discrimination ( $p = .002$ ) and childhood maltreatment ( $p = .046$ ) than non-transsexual men. Also, higher rates of suicidal ideation ( $p < .001$ ) and previous attempt ( $p = .001$ ) were observed in transsexual women than in non-transsexual men. However, no differences in any cytokine levels were observed. **Conclusions:** These results suggest that transsexual women are more exposed to stressful events from childhood to adulthood than non-transsexual men and that GD *per se* does not play a role in inflammatory markers. Finally, the experience of such traumatic events places this population at a high risk for psychiatric disorders and worse psychosocial outcomes in the future.

**Key words:** Gender Dysphoria; childhood maltreatment; discrimination; inflammatory cytokines; transsexuality; case-control study.

## 1. INTRODUCTION

According to DSM-5, Gender Dysphoria (GD) is characterized by a marked incongruence between experienced gender and one's gender assigned at birth (1). GD is a rare condition to which the estimated prevalence varies from 1:20,000 to 1:10,000 for transsexual women (1). The only existing metanalysis about prevalence in GD found a rate of 6.8/100,000 for transsexual women (2).

Transsexual persons are exposed to traumatic experiences during their lifetime: from childhood to adulthood. Accordingly, gender-variant children are at high risk of exposure to maltreatment (3). Sexual minorities, including transsexuals, have increased chances of having been abused during childhood (4,5). Childhood maltreatment has been considered a risk factor for different psychopathologies in adult life, such as mood and anxiety disorders, post-traumatic stress disorder, suicidal ideation, self-harm behavior and antisocial personality disorder (6–8). In addition, children exposed to maltreatment can suffer from poor social skills and emotional dysregulation, which can influence worse outcomes on mental health (8). During their youth, young transsexual women are exposed to a stressful environment and engage in behaviors that place them at risk for sexually transmitted infections (9,10). Finally, transsexual adults are victimized by high prevalences of HIV and difficulties to access health care (11,12).

Meyer has proposed the *Minority Stress* theory to better explain the impact of prejudice in sexual minorities (13,14). This model is based on the societal reaction theory. Meaning that specific social conditions act as stressors, and moderated by coping resources, can lead to disorders (14). The distress which sexual minorities are subject to include three factors: (a) direct experience of prejudice, through violence or difficult access to public policies, for example; (b) expectation of discrimination, i.e., the perception that one's sexual orientation or gender identity will not be accepted; (c) internalized prejudice, which refers to negative beliefs that the person has about their own sexual orientation and gender identity (13). Although the Minority Stress Theory was initially based on gay men, it has been applied to transsexual people (15). Minority Stress Theory has helped to better explain mental health disparities found between transsexual and non-transsexual persons: transsexual individuals present a higher prevalence of psychiatric disorders when compared to non-transsexual populations, especially suicidal behavior, mood and anxiety disorders (16–24).

Cytokines are relatively large proteins that act as messengers regulating our immune system (25). They are secreted mostly by white cells (mainly T lymphocytes, macrophages and monocytes) in the periphery, while in the brain they are secreted by astrocytes and microglia (25–27). Examples of pro-inflammatory cytokines, include IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , while IL-10 is an anti-inflammatory. One

theory for the development of psychopathologies, such as mood and anxiety disorders, is the Cytokine Hypothesis, which proposes that psychopathology can be caused by an imbalance on cytokines levels (28). Several studies have confirmed the Cytokine Hypothesis. For example, both chronic and acute exposure to cytokines mimic depressive symptoms (29,30). Furthermore, several studies have shown altered levels of inflammatory cytokines in many different psychopathologies, such as Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, Anxiety Disorders (more precisely Panic Disorder and Generalized Anxiety Disorder), Schizophrenia and Post-Traumatic Stress Disorder (25,31–40). In addition, experiencing traumatic events during both childhood and adulthood, is associated with alterations in inflammatory cytokines (41–43).

There are few studies assessing biomarkers in GD and those that do focus exclusively on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). BDNF is the most abundantly expressed neurotrophin in the Central Nervous System (CNS) (44). BDNF is associated with synaptic plasticity, neurogenesis, neuronal survival and maturation of neuronal pathways (45,46). Traumatic events (47,48) as well as psychiatric disorders (49), such as Bipolar Mood Disorder (48,50,51), Major Depressive Disorder (52) and Schizophrenia (53), are associated with lower levels of BDNF. In a previous study, our group verified that serum levels of BDNF were significantly lower ( $p = .003$ ) in transsexual women when compared to non-transsexual men (54). We suggested that the BDNF acted as a biomarker to chronic exposure to minority stressors (Costa et al., 2014). In response, Fuss and colleagues assessed, through a longitudinal study, the impact of hormone therapy on BDNF levels of 20 transsexual women ( $n = 20$ ). After 12 months of hormone therapy, a reduction of BDNF serum concentration was found ( $p = .014$ ) (56,57). In contrast, Auer and colleagues, using that same methodology, did not find differences ( $p = .795$ ) on BDNF levels before and after hormone therapy in transsexual men ( $n = 29$ ) (58). Therefore, it was concluded that testosterone therapy for transsexual men does not influence BDNF serum levels. In another study, searching for similar data for transsexual men, we found a reduction of BDNF serum levels in the transsexual population when compared to non-transsexual women ( $p = .027$ ) and non-transsexual men ( $p = .035$ ) (59).

In this regard, people diagnosed with GD are chronically exposed to stigma and prejudice, often reflected by exposure to traumatic events like physical and sexual violence (60), and experience a high prevalence of childhood maltreatment (61). There is evidence that being under such stressors contribute to psychiatric comorbidities in the future. In addition, it has been considered that imbalanced inflammatory cytokines levels are linked to childhood maltreatment and that it plays a role in the development of mental disorders. We hypothesized that experiencing stressful situations, like discrimination and childhood maltreatment, could lead to an imbalance in inflammatory cytokines and, perhaps, psychiatric disorders in GD. In this study, we aim to evaluate differences in



IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  levels and exposure to traumatic events in child and adulthood between individuals with and without GD.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

This cross-sectional controlled study was conducted at the outpatient clinic Programa de Identidade de Gênero (PROTIG) from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Thirty-four transsexual women were recruited from PROTIG clinic and had to meet criteria for Gender Dysphoria according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)(1). None of them had undergone Gender Affirmation Surgery when the assessment was taken. Thirty-four non-transsexual men were recruited while waiting for their relatives in any other outpatient clinic at HCPA and men who were volunteering to donate blood at the blood bank of the same hospital. Exclusion criteria were: being under 18 years of age; diagnosis of systemic diseases characteristically inflammatory, particularly HIV, due to its possible effects on inflammatory cytokines (62); and diagnosis of mental retardation, dementia, substance use disorder or psychotic disorders, which were assessed by The Mini International Neuropsychiatric Interview 6.0 (MINI 6.0) (63,64). Participants on psychotropic and anti-inflammatory medication were excluded, due to their influence on the analyzed biomarkers (65–68). Three transsexual women were excluded because they were diagnosed with HIV when control blood tests were analyzed.

### 2.2 Measures

Both groups underwent a structured interview protocol built for this study, where sociodemographic information, mood and anxiety symptoms, childhood maltreatment, explicit discrimination and suicidal ideation were evaluated. Mood and anxiety symptoms were assessed using the DASS-21 scale (69,70). This scale has 21 questions divided into three subscales that assess depression, anxiety and stress. A score was calculated for each subscale. Childhood maltreatment was assessed using the 28-item Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (71,72). This instrument assesses, in five subscales, childhood emotional, physical and sexual abuse and physical and emotional neglect. In addition, scores were counted for each subscale. Explicit discrimination was assessed using the Brazilian Explicit Discrimination Scale (BEDS) (73,74), which measures general experiences of prejudice and stigma in an 18-item questionnaire, such as experiencing bullying or violence from police, family members or unknown individuals. The Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) assessed suicidal ideation and behavior (75). All scales were validated to

Portuguese. After the interview, the participants were invited to have blood samples drawn for biochemical analysis.

## 2.3 Biochemical Assays

Blood samples were collected by venipuncture from each patient or control and allowed to clot in blood collection tubes with no additive. Subsequently, whole blood was centrifuged for 10 minutes at 1000 xg and serum was removed, aliquoted and stored at -80 °C until assayed. In addition, blood and platelet count and anti-HIV were also measured, to control possible confounders.

### 2.3.1 Cytokine levels

IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  serum levels were measured by multiplex immunoassay using the commercial kit *ProcartaPlex™ Multiplex Immunoassay - Human Custom HS ProcartaPlex 4-plex* (PPXS-04-MXU626J), according to the manufacturer's instructions (Invitrogen, Austria). In brief, magnetic beads were pipetted into all wells, the plate was washed, and after assay buffer, each diluted standard and samples (without dilution) were added into the appropriate wells and the plate was sealed and incubated on the plate shaker overnight at 4 °C. Once completed, the plate was washed two times followed by the addition of detection antibodies into each well and - after 30 minutes incubation with agitation at room temperature (RT) - streptavidin conjugated to the fluorescent protein phycoerythrin was added and the plate was incubated on the plate shaker at RT for 30 minutes. Thereafter, the plate was washed to remove the unbound streptavidin-phycoerythrin, the reading buffer was added to all wells and the beads were resuspended on a plate shaker for 5 minutes at RT. The beads (minimum of 100 beads per cytokine) were analyzed in the Luminex® 200™ instrument, which monitored the spectral properties of the beads while simultaneously measuring the amount of fluorescence associated with phycoerythrin. Raw data (median fluorescent intensity, MFI) was analyzed using a 5-parameter logistic method to determine the concentrations of the analytes (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$ ) in each sample (Luminex Xponent software 3.1).

## 2.4 Data analysis

Statistical analysis were conducted using SPSS 23.0. Quantitative variables were reported by mean and standard deviation or median and interquartile range depending on data distribution. All variables were tested for normality of distribution by the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies. To compare means between groups, Student t-test was conducted. When asymmetry was observed Mann-Whitney test was applied. Pearson chi-squared or Fisher exact test were utilized to compare proportions between groups. To control

confounding factors Analysis of Covariance (ANCOVA) was conducted. For asymmetric distribution variables, such as cytokine levels, a logarithmic transformation of data was applied to perform the parametric test. Variable entry criteria for the multivariate model was that it present a  $p$ -value  $< .10$  in the bivariate analysis. Significance level was set to be  $p < .05$ .

## 2.5 Ethical approval

The present study was conducted at the outpatient clinic Programa de Identidade de Gênero (PROTIG) from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), between May and December of 2018. The local ethical committee approved the present study (protocol no. 2018/0544). Written informed consent was obtained from all participants.

## 3. Results

### 3.1 Clinical Characteristics

A total of 34 non-transsexual men and 31 transsexual women were included in the study. Clinical and sociodemographic characteristics of both groups are shown in table 1. As shown in table 1, groups differed in age, religiosity, body mass index, hemoglobin and leukocytes count. Control group was older and had a higher body mass index than transsexual women. All transsexual women were on hormone therapy. Medications besides hormonal therapy included reports of sporadic use of analgesics and antibiotics and anti-hypertensive drugs within the prior six months.

Table 2 shows measures of childhood maltreatment as well as general discrimination. Transsexual women were more exposed to prejudice and discrimination (mean= 6.81 S.D.= 3.57) than were non-transsexual men of the control group (mean= 4.00 S.D.= 3.23) ( $p = .002$ ) (Graphic 1). Likewise, people diagnosed with GD (mean= 43.03, S.D.= 14.04) experienced significantly more childhood maltreatment ( $p = .046$ ) than did non-transsexual persons (mean= 36.61, S.D.= 11.13), especially emotional and sexual abuse (respectively,  $p = .001$  and  $p = .040$ ), but not physical abuse or emotional and physical neglect. These results are illustrated in Graphic 2. People diagnosed with GD and non-transsexual men did not differ in symptoms of depression, anxiety and stress (Table 3). However, transsexual women reported higher rates of suicidal ideation ( $p < .001$ ) and previous attempt ( $p = .001$ ) than non-transsexual men.

No differences were found on any cytokine levels between groups (Table 4). This finding did not change even after controlling, using ANCOVA, for possible confounders like age, religiosity, body mass index, childhood maltreatment, discrimination, leukocytes and hemoglobin count.

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics

Characteristics	Transsexual women N = 31		Non-transsexual men N = 34		p
	Mean (S.D.)	95% CI	Mean (S.D.)	95% CI	
Age <sup>a</sup>	29.03 (8.12)	(25.75 - 31.91)	37.82 (14.35)	(32.72 - 42.90)	<b>0.004</b>
Education					
High School or more	88.5%	(71.0 - 96.0%)	75.7%	(58.9 - 87.1%)	0.214
Middle School or less	11.5%	(4.0 - 29.0%)	24.3%	(12.9 - 41.1%)	
	Percent	95% CI	Percent	95% CI	p
Racial background					
White	56.7%	(39.2 - 72.6%)	70.6%	(53.8 - 83.2%)	0.416
Non-white	43.3%	(27.4 - 60.8%)	29.4%	(16.8 - 46.2%)	
Socioeconomic status					
A	92.6%	(76.6 - 97.9%)	100%	(82.2 - 100%)	0.150
B1	7.4%	(2.1 - 23.4%)	0%	(0 - 18.8%)	
Religiosity <sup>b</sup>					
Yes	46.7%	(30.2 - 63.9%)	84.8%	(69.1 - 93.4%)	<b>0.001</b>
No	53.3%	(26.1 - 69.8%)	15.2%	(6.6 - 30.9%)	
General Health					
Smoking					
Yes	3.2%	(0.6 - 16.2%)	9.1%	(3.1 - 23.6%)	0.405
No	96.8%	(83.8 - 99.4%)	90.9%	(76.4 - 96.9%)	
Regular Physical Activity					
Yes	48.4%	(32.0 - 65.1%)	57.6%	(40.8 - 72.8%)	0.462
No	51.6%	(44.9 - 68.0%)	42.4%	(28.9 - 60.6%)	
Medications (besides hormonal therapy)					
Yes	48.4%	(32.0 - 65.1%)	57.9%	(36.3 - 76.9%)	0.514
No	51.6%	(44.9 - 68.0%)	42.1%	(23.1 - 63.7%)	
	Mean (S.D.)	95% CI	Mean (S.D.)	95% CI	p
Body mass index	25.31 (2.96)	(24.21 - 26.42)	26.94 (3.48)	(25.68 - 28.21)	0.054
Hemoglobin <sup>c</sup>	14.52 (1.03)	(14.14 - 14.89)	15.42 (0.95)	(15.07 - 15.74)	<b>0.001</b>
Platelets	252,322 (44,310)	(236,069 - 268,575)	237,757 (40,618)	(223,354 - 252,159)	0.175
Leukocytes <sup>d</sup>	8,300 (1,773)	(7,649 - 8,950)	6,990 (1,469)	(6,477 - 7,502)	<b>0.002</b>

<sup>a</sup> t=3.005

<sup>b</sup>  $\chi^2= 10,309$ , df= 1

<sup>c</sup> t= 3.598

<sup>d</sup> t= -3.251

Table 2 – Measures of Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) and Brazilian Explicit Discrimination Scale (BEDS).

Traumatic Events	Transsexual women N = 31		Nontranssexual men N = 34		p
	Mean (S.D.)	95% CI	Mean (S.D.)	95% CI	
Explicit Discrimination Scale a	6.81 (3.57)	(5.50 - 8.12)	4.00 (3.23)	(2.85 - 5.14)	<b>0.002</b>
Childhood Trauma Questionnaire					
Emotional Abuse <sup>b</sup>	10.58 (5.31)	(8.63 - 12.52)	6.88 (2.13)	(6.13 - 7.62)	<b>0.001</b>
Physical Abuse	7.71 (4.06)	(6.27 - 9.24)	7.35 (3.00)	(6.30 - 8.40)	0.687
Sexual Abuse <sup>c</sup>	6.54 (3.39)	(5.29 - 7.78)	5.20 (0.84)	(4.90 - 5.49)	<b>0.040</b>
Emotional Neglect	11.09 (5.31)	(9.14 - 13.03)	9.97 (5.85)	(7.92 - 12.01)	0.421
Physical Neglect	6.86 (2.45)	(5.94 - 7.71)	7.20 (2.85)	(6.20 - 8.19)	0.613
Total Score <sup>d</sup>	42.81 (14.04)	(37.66 - 47.95)	36.61 (11.13)	(32.73 - 40.49)	<b>0.046</b>

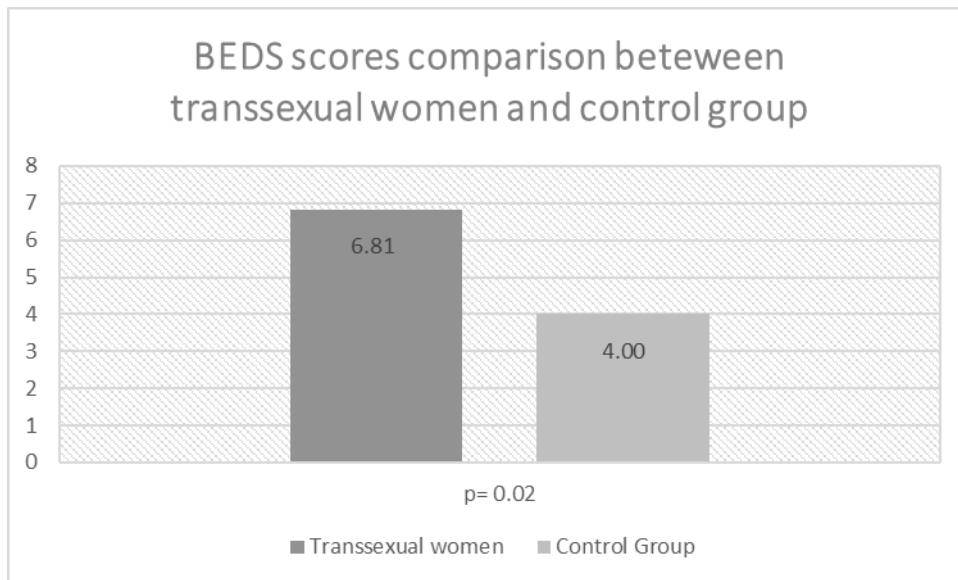
<sup>a</sup>t= 3.300

<sup>b</sup>t= -3.618

<sup>c</sup>t= -2.142

<sup>d</sup>t= -2.036

Graphic 1 – Comparison of Brazilian Explicit Discrimination Scale (BEDS) scores between transsexual women and non-transsexual men



Graphic 2 – Comparison of Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) scores between transsexual women and non-transsexual men

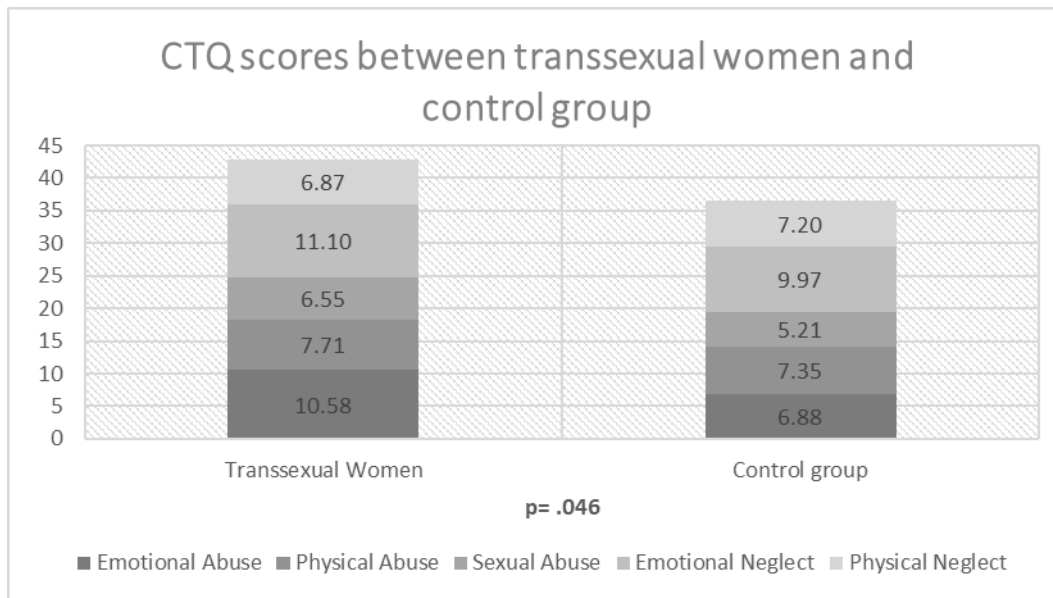


Table 3 – Measures of mood and anxiety symptoms and suicidal ideation and attempt

	Transsexual women N = 31		Nontranssexual men N = 34		p
	Mean (S.D.)	95% CI	Mean (S.D.)	95% CI	
<b>DASS-21</b>					
Depression	3.71 (4.74)	(1.97 - 5.45)	2.44 (4.07)	(1.02 - 3.86)	0.250
Anxiety	3.19 (4.56)	(1.52 - 4.87)	2.15 (2.97)	(1.11 - 3.18)	0.273
Stress	5.84 (4.95)	(4.02 - 7.65)	4.15 (4.96)	(2.42 - 5.88)	0.174
	Percent	95% CI	Percent	95% CI	p
<b>Suicidal Behavior</b>					
Ideation <sup>a</sup>					
Yes	58.1%	(39.1 - 75.5%)	20.6%	(8.7 - 37.9%)	<b>&lt;0.001</b>
No	41.9%	(24.6 - 60.9%)	79.4%	(62.1 - 91.3%)	
Attempts <sup>b</sup>					
Yes	33.3%	(19.2 - 51.2%)	0%	(0 - 10.1%)	<b>0.001</b>
No	66.7%	(48.8 - 80.8%)	100%	(89.8 - 100%)	

<sup>a</sup>  $\chi^2 = 17.166$ , df=2

<sup>b</sup>  $\chi^2 = 13.075$ , df=2

Table 4 – Measures of Inflammatory cytokines.

	Transsexual women N = 31		Nontranssexual men N = 34		p	p adjusted*
	Median (I.R.)		Median (I.R.)			
IL-1 $\beta$	0.462 (0.190 - 0.910)		0.304 (0.145 - 1.224)		0.684	0.325
IL-6	1.044 (0.116 - 1.445)		0.811 (0.038 - 2.254)		0.968	0.377
IL-10	0.312 (0.241 - 0.452)		0.241 (0.195 - 0.539)		0.474	0.552
TNF- $\alpha$	2.915 (1.266 - 6.122)		2.422 (1.063 - 10.091)		0.948	0.151

I.R.= interquatile range

\*Adjusted by age, religiosity, body index mass, hemoglobin, leukocytes, CTQ total score and Brazilian Explicit Discrimination Scale by Analysis of covariance

#### 4. DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to compare both measures of childhood trauma and general discrimination between GD and non-GD populations. Additionally, no studies have assessed inflammatory cytokines in GD population. In this study, GD persons experienced more discrimination in adult life and childhood trauma events than the non-GD group. However, groups did not differ in inflammatory cytokine levels.

We found that transsexual women are more exposed to childhood maltreatment, especially emotional and sexual abuse, than are non-transsexual men. A systematic review showed that sexual minority populations are at a higher risk of childhood maltreatment, which is linked to psychiatric symptoms and substance abuse in adulthood (76). Studies have reported increased rates of sexual abuse (>50%) in GD population (77,78). Additionally, a recent meta-analysis revealed that physical and sexual abuse is linked with increased risk for depression and anxiety in adulthood (79). In this regard, our group has found that a quarter of GD individuals experienced some degree of childhood maltreatment (61) and it was associated with psychiatric disorder, suicide risk and worse psychosocial outcomes, such as sex work and unemployment, in adult life. In contrast, Bandini et al., found that childhood maltreatment in transsexual women was not only linked to psychiatric comorbidity, but also to body dissatisfaction (5).

Even though the terminology in both diagnostic classifications has changed in the last years, in order to reduce the stigma and prejudice experienced by GD persons while providing an adequate health care access (80), this population still faces this kind of marginalization within society, as seen in our results. Although our GD sample did not present psychiatric comorbidities or increased levels of mood and anxiety symptoms, it is of concern that being under such chronic stress can lead these persons to suffer from a mental disorder in the future. As a whole, our results are alarming, since they demonstrate that GD individuals experience psychological stress from childhood to adulthood. These findings could also be due to difficulties that some individuals have in protecting themselves from such stressful experiences. In addition to the lack of social and family support (81), these results put the GD population at a high risk of developing any kind of mental disorders, which without considering the societal marginalization *per se*, is also a risk factor for worse psychosocial outcomes (82). Moreover, our study replicates the results of a high prevalence of suicidal ideation and attempts on GD, as already demonstrated (83). It reveals that suicidal ideation is highly prevalent in this population, even when psychiatric disorders that can lead to suicidal thoughts are ruled out. These results are in accordance with previous studies, which include discrimination, and verbal and physical abuse as risk factors for suicidal behavior in GD (81,84,85).

Although our GD sample had experienced significantly more traumatic events, they did not differ from the non-transsexual group on psychiatric symptoms, which can be due to several reasons. GD persons were relatively young and almost, on average, 9 years younger than the control group. Whereas it is common for GD populations to have difficulty accessing health services (86), we could speculate that our GD sample had early access to these services, which likely had a positive influence on their mental health. Although transsexual persons struggle with more events of prejudice and discrimination than non-transsexuals, and since it was not specified as to when these events occurred, it is possible that passage of time might have weakened the effects of psychological stress. Moreover, Meyer has reported that there is a group of individuals that although exposed to *Minority Stress*, promote resilience and better-coping strategies, instead of psychological distress (14). These arguments can also explain in part the lack of differences between groups in regards to inflammatory cytokines. Furthermore, the difference in age could have either affected negatively our control group or positively our GD group, since older persons have a worse inflammatory profile than do younger people (87).

Another important issue to consider is that to prevent our results from possible confounders, as a result of its known effect on cytokines, we excluded diagnosis of HIV (88–90), psychiatric disorders (31,35,91) and use of psychotropic medications (65,66). This decision may have led us to select healthy subjects, which, in spite of facing stigmatization and childhood adversities, have better mental health and resilience. However, such controlled methodology helped us to conclude that being transsexual *per se* is not the factor that contributes to worse outcomes in psychiatric comorbidities and inflammatory biomarkers that could later affect mental health. With this in mind, these results support the hypothesis that stigmatization, prejudice and discrimination are factors that can lead to the high prevalence of psychiatric disorders in GD (81,92).

Our study has several limitations that need to be highlighted. Unfortunately, although our methodology helped to control possible confounders for cytokines, it limits the possibility to generalize our results, since GD is often associated with psychiatric comorbidity (23) and HIV (93). Similarly, a small sample could have prevented us from finding a statistical difference on inflammatory biomarkers. Likewise, since our entire GD sample was taking estrogen therapy, we have to consider a possible influence of steroidal hormones in these biomarkers, since steroidal hormones have a direct effect on our immune system (94). For example, in women, estrogen can reduce levels of inflammatory cytokines (95). On the other hand, low levels of testosterone in men can worsen inflammatory parameters, while its administration can also reduce levels of inflammatory cytokines (96). Similarly, estrogen could have also influenced the higher leukocytes count in transsexual women and lower TNF- $\alpha$  levels when comparing to non-transsexual men (although not



statistically significant) (94,97). In regards to another biomarker, Fuss et al found that BDNF could be reduced by estrogen in transsexual women, although it increases BDNF in non-transsexual women (57). This allows us to speculate that both increased levels of estrogen, and reduced levels of testosterone in transsexual women can normalize BDNF levels. The absence of a non-transsexual female control group is also a limitation of this study, and our findings are only informative about IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  levels in transsexual women compared to non-transsexual male controls.

## **5. CONCLUSION**

Our findings indicate that GD individuals experience traumatic events from childhood to adulthood when compared to non-transsexual individuals. Although these traumatic events have not influenced inflammatory biomarkers and our sample did not present elevated levels of mood and anxiety symptoms, it places this population at a high risk for psychiatric disorders and worse psychosocial outcomes. No differences in inflammatory cytokines between GD and non-GD individuals suggest that GD alone does not lead to inflammatory imbalance. This finding is alarming, but demonstrates that clinicians need to assess such traumas with GD persons, so that they can better empathize with such psychological issues. Lastly, better policies and social protection for this population are still necessary in order to promote tolerance within the society in regards of gender identity and expression variances and reduce such high rates of discrimination. Future studies relating inflammatory biomarkers and GD are needed to improve knowledge about the role of inflammation in GD.

### **Competing interests**

The authors have declared no competing interests in this matter.

### **Role of funding sources**

This study was financially supported by grants from CNPq and FINEP-HCPA. These agencies had no role in the study design, in the acquisition or interpretation of the data, or in writing the report.

### **Availability of data and materials**

The current study datasets are available from the corresponding author upon reasonable request.

### **Ethics approval and consent to participate**

The local ethical committee approved the present study (protocol no. 2018/0544). Written informed consent was obtained from all participants.

### **Consent for publication**

Not applicable.

### **REFERENCES**

1. American Psychiatric Association. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.
2. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2015;30(6):807–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.005>
3. Corliss HL, Cochran SD, Mays VM. Reports of parental maltreatment during childhood in a United States population-based survey of homosexual , bisexual , and heterosexual adults. *Child Abus Negl*. 2002;26:1165–78.
4. Kersting A, Reutemann M, Gast U, Ohrmann P, Suslow T, Michael N, et al. Dissociative Disorders and Traumatic Childhood Experiences in Transsexuals. *J Nerv Ment Dis*. 2003;191(3):182–9.
5. Bandini E, Fisher AD, Ricca V, Ristori J, Meriggiola MC, Jannini EA, et al. Childhood maltreatment in subjects with male-to-female gender identity disorder. *Int J Impot Res* [Internet]. 2011;23(6):276–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijir.2011.39>
6. Horwitz A V, Widom CS, Mclaughlin J, White HR. The impact of childhood abuse and neglect on adult mental health : A prospective study. *J Health Soc Behav*. 2001;42(2):184–201.
7. Perepletchikova F, Kaufman J. Emotional and behavioral sequelae of childhood maltreatment. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(5):610–5.
8. Dvir Y, Ford JD, Hill M, Frazier JA. Childhood Maltreatment, Emotional Dysregulation, and Psychiatric Comorbidities. *Harv Rev Psychiatry*. 2014;149–61.
9. Garofalo R, Deleon J, Osmer E, Doll M, Harper GW. Overlooked, misunderstood and at-

- risk : Exploring the lives and HIV risk of ethnic minority male-to-female transgender youth. *J Adolesc Heal*. 2006;38:230–6.
10. Vance Jr SR, Halpern-felsher BL, Rosenthal SM. Health Care Providers ' Comfort With and Barriers to Care of Transgender Youth. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2015;56:251–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.11.002>
  11. Baral SD, Poteat T, Strömdahl S, Wirtz AL, Guadamuz TE, Beyrer C. Worldwide burden of HIV in transgender women : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013;13:214–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70315-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70315-8)
  12. Costa AB, Filho HT da R, Pase PF, Fontanari AMV, Catelan RF, Mueller A, et al. Healthcare Needs of and Access Barriers for Brazilian Transgender and Gender Healthcare Needs of and Access Barriers for Brazilian Transgender and Gender Diverse People. *J Immigr Minor Heal*. 2016;0(0):0.
  13. Meyer IH. Minority stress and mental health in gay men. *J Health Soc Behav*. 1995;36(1):38–56.
  14. Meyer IH. Prejudice, Social Stress, and Mental Health in Lesbian, Gay, and Bisexual Populations: Conceptual Issues and Research Evidence. *Psychol Bull*. 2003;129(5):674–97.
  15. Hendricks ML, Testa RJ. A Conceptual Framework for Clinical Work With Transgender and Gender Nonconforming Clients : An Adaptation of the Minority Stress Model. *Prof Psychol Pract J*. 2012;43(5):460–7.
  16. Wallien MSC, Swaab H, Cohen-Kettenis PT. Psychiatric Comorbidity Among Children With Gender Identity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2007 Oct 1;46(10):1307–14. Available from: <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e3181373848>
  17. Gómez-Gil E, Zubiaurre-Elorza L, Esteva I, Guillamon A, Godás T, Cruz Almaraz M, et al. Hormone-treated transsexuals report less social distress, anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(5):662–70.
  18. Hoshiai M, Matsumoto Y, Sato T, Ohnishi M, Okabe N, Kishimoto Y, et al. Psychiatric comorbidity among patients with gender identity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:514–9.

19. De Vries ALC, Doreleijers TAH, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT. Psychiatric comorbidity in gender dysphoric adolescents. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2011;52(11):1195–202.
20. Fisher AD, Bandini E, Casale H, Ferruccio N, Meriggiola MC, Gualerzi A, et al. Sociodemographic and Clinical Features of Gender Identity Disorder: An Italian Multicentric Evaluation. *J Sex Med [Internet].* 2013 Feb 1;10(2):408–19. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.03006.x>
21. Auer MK, Höhne N, Bazarra-Castro MÁ, Pfister H, Fuss J, Stalla GK, et al. Psychopathological Profiles in Transsexuals and the Challenge of Their Special Status among the Sexes. *PLoS One.* 2013;8(10):1–9.
22. Judge C, O'Donovan C, Callaghan G, Gaoatswe G, O'Shea D. Gender dysphoria - prevalence and co-morbidities in an Irish adult population. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5(JUN):1–5.
23. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson ALV, Långström N, Landén M. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: Cohort study in Sweden. *PLoS One.* 2011;6(2).
24. Blosnich JR, Brown GR, Shipherd JC, Kauth M, Piegari RI, Bossarte RM. Prevalence of gender identity disorder and suicide risk among transgender veterans utilizing veterans health administration care. *Am J Public Health.* 2013;103(10):27–33.
25. Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res.* 2015;229(1–2):27–36.
26. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry.* 2009;22(1):32–6.
27. Miller AH. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain Behav Immun [Internet].* 2009;23(2):149–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2008.08.006>
28. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1995;19(1):11–38.
29. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders.

Prog Neurobiol. 2008;85(1):1–74.

30. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: Translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2012;37(1):137–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.205>
31. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010;67(5):446–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
32. Audet M, Anisman H. Interplay between pro-inflammatory cytokines and growth factors in depressive illnesses. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:1–19.
33. Haan L De, Peters B, Dingemans P, Wouters L, Linszen D. Attitudes of Patients Toward the First Psychotic Episode and the Start of Treatment. *Schizophr Bull*. 2002;28(3)(1990):431–42.
34. Karlovic D, Serretti A, Vrkic N, Martinac M, Marcinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res*. 2012;198(1):74–80.
35. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):1002–12.
36. Furtado M, Katzman MA. Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Res* [Internet]. 2015;229:37–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.036>
37. Quagliato LA, Nardi AE. Cytokine alterations in panic disorder : A systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;228:91–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.094>
38. Wiener CD, Moreira FP, Cardoso TA, Mondin TC, da Silva Magalhães PV, Kapczinski F, et al. Inflammatory cytokines and functional impairment in drug-free subjects with mood disorder. *J Neuroimmunol*. 2017;307:33–6.
39. Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, Cisneros-trujillo S, Mann JJ, Sublette ME. The Role of

Cytokines in the pathophysiology of Suicidal Behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:296–310.

40. Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, et al. A systemic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2017;92:160–82.
41. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 2007;104(4):1319–24. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0610362104>
42. Pace TWW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased Stress-Induced Inflammatory Responses in Male Patients With Major Depression and Increased Early Life Stress. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1630–3.
43. Tursich M, Neufeld RWJ, Frewen PA, Harricharan S, Kibler JL, Rhind SG, et al. Association of trauma exposure with proinflammatory activity: A transdiagnostic meta-analysis. *Transl Psychiatry [Internet]*. 2014;4(7):413–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2014.56>
44. Suri D, Vaidya VA. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience [Internet]*. 2013;239:196–213. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.065>
45. Fernandes BS, Massuda R, Torres M, Camargo D, Fries GR, Gama CS, et al. Improvement of schizophrenia with electroconvulsive therapy and serum brain-derived neurotrophic factor levels: Lack of association in a pilot study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:663–5.
46. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):243–50.
47. Bennett MR, Lagopoulos J. Stress and trauma : BDNF control of dendritic-spine formation and regression. *Prog Neurobiol [Internet]*. 2014;112:80–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.005>
48. Kauer-Sant’Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, et al. Traumatic life events in bipolar disorder: Impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord Suppl*. 2007;9(1):128–35.
49. Boulle F, Hove DLA Van Den, Jakob SB, Rutten BP, Hamon M, Os J Van, et al. Epigenetic

regulation of the BDNF gene : Implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012;17(6):584–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.107>

50. Fernandes BS, Gama CS, Maria Ceresér K, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2011;45(8):995–1004. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.03.002>
51. Shaltiel G, Chen G, Manji HK. Neurotrophic signaling cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(1):22–6.
52. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional Biomarkers of Depression : Diagnosis , Treatment , and Pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011;36(12):2375–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.151>
53. Mitchelmore C, Gede L. Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res* [Internet]. 2014;1586:162–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.06.037>
54. Fontanari AM, Andreazza T, Costa ÂB, Salvador J, Koff WJ, Aguiar B, et al. Serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor in patients with gender identity disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013;47(10):1546–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395613001386>
55. Costa AB, Fontanari AM V, Andreazza T, Salvador J, Koff WJ, Aguiar B, et al. BDNF: A biomarker for social vulnerability in individuals diagnosed with gender dysphoria. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2014;50(1):16–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.11.009>
56. Fuss J, Biedermann S V., Stalla GK, Auer MK. On the quest for a biomechanism of transsexualism: Is there a role for BDNF? *J Psychiatr Res*. 2013;47(12):2015–7.
57. Fuss J, Hellweg R, Van Caenegem E, Briken P, Stalla GK, T’Sjoen G, et al. Cross-sex hormone treatment in male-to-female transsexual persons reduces serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;25(1):95–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.019>
58. Auer MK, Hellweg R, Briken P, Stalla GK, T’Sjoen G, Fuss J. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not regulated by testosterone in transmen. *Biol Sex Differ*

[Internet]. 2016;7:1. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4705590&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

59. Schneider MA, Andrezza T, Martha Fontanari A V, Costa AB, da Silva DC, de Aguiar BW, et al. Serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor in patients diagnosed with gender dysphoria undergoing sex reassignment surgery. *Trends Psychiatry Psychother.* 2017;39(1):43–7.
60. Blondeel K, de Vasconcelos S, García-Moreno C, Stephenson R, Temmerman M, Toskin I. Violence motivated by perception of sexual orientation and gender identity: a systematic review. *Bull World Health Organ [Internet].* 2018;96(1):29-41L. Available from: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/96/1/17-197251.pdf>
61. Fontanari AMV, Rovaris DL, Costa AB, Pasley A, Cupertino RB, Soll BMB, et al. Childhood Maltreatment Linked with a Deterioration of Psychosocial Outcomes in Adult Life for Southern Brazilian Transgender Women. *J Immigr Minor Heal.* 2016;1–11.
62. Kaul M, Zheng J, Okamoto S, Gendelman HE, Lipton SA. HIV-1 infection and AIDS: Consequences for the central nervous system. *Cell Death Differ.* 2005;12:878–92.
63. Sheehan D V, Lecrubier Y, Sheehan KH, Weiller E, Amorim P, Janavs J, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a Structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(20):22–34.
64. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview ( MINI ): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais Mini International Neuropsychiatric Interview ( MINI ): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(3):106–15.
65. O’Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott L V., Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res.* 2007;41(3–4):326–31.
66. Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, Kim H, Park S-H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007;104:91–5.
67. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of



action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: A pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(4):227–31.

68. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*. 2006;11(7):680–4.
69. Vignola RCB, Tucci AM. Adaptation and Validation of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) to Brazilian Portuguese. *J Affect Disord [Internet]*. 2013;155:104–9. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032713007738%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238871>
70. Antony MM, Bieling PJ, Cox BJ, Enns MW, Swinson RP. Psychometric properties of the 42-item and 21-item versions of the Depression Anxiety Stress Scales in clinical groups and a community sample. *Psychol Assess*. 1998;10(2):176.
71. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire. *Rev Saude Publica*. 2006;40(2):249–55.
72. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003;27(2):169–90.
73. Bastos JL, Reichenheim ME, Celeste RK, Faerstein E, Barros AJD, Paradies YC. Perceived discrimination south of the equator: Reassessing the Brazilian Explicit Discrimination Scale. *Cult Divers Ethn Minor Psychol [Internet]*. 2018; Available from:  
<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/cdp0000246>
74. Bastos JL, Faerstein E, Celeste RK, Barros AJD. Explicit discrimination and health : development and psychometric properties of an assessment instrument. *Rev Saude Publica*. 2012;46(2):269–78.
75. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova K V., Oquendo MA, et al. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From three Multisite Studies With Adolescents and Adults. *Am J Psychiatry*.

2011;168(December):1266–77.

76. Schneeberger AR, Dietl MF, Muenzenmaier KH, Huber CG, Lang UE. Stressful childhood experiences and health outcomes in sexual minority populations : a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014;49:1427–45.
77. Gehring D, Knudson G. Prevalence of Childhood Trauma in a Clinical Population of Transsexual People Prevalence of Childhood Trauma in a Clinical Population of Transsexual People. *Int J Transgenderism*. 2005;8(1):23–30.
78. Carballo-Diéguez A, Balan I, Dolezal C, Mello MB. Recalled Sexual Experiences in Childhood with Older Partners : A Study of Brazilian Men Who Have Sex with Men. *Arch Sex Behav*. 2012;41:363–76.
79. Alejandra E, Gallo G, Neuenfeld T, Loret C, Mola D, Murray J. Gender differences in the effects of childhood maltreatment on adult depression and anxiety : A systematic review and meta- analysis. *Child Abus Negl*. 2018;79:107–14.
80. Drescher J. Queer diagnoses: Parallels and contrasts in the history of homosexuality, gender variance, and the Diagnostic and Statistical Manual. *Arch Sex Behav*. 2010;39(2):427–60.
81. Nemoto T, Bödeker B, Iwamoto M. Social support, exposure to violence and transphobia, and correlates of depression among male-to-female transgender women with a history of sex work. *Am J Public Health*. 2011;101(10):1980–8.
82. Essau CA, Lewinsohn PM, Olaya B, Seeley JR. Anxiety disorders in adolescents and psychosocial outcomes at age 30. *J Affect Disord [Internet]*. 2014;163:125–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.033>
83. Terada S, Matsumoto Y, Sato T, Okabe N, Kishimoto Y, Uchitomi Y. Suicidal ideation among patients with gender identity disorder. *J Psychiatr Res [Internet]*. 2011;190(1):159–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.024>
84. Clements-nolle K, Marx R. Attempted Suicide Among Transgender Persons. *J Homosex*. 2006;51(3):53–69.
85. Perez-brumer A, Hatzenbuehler ML, Oldenburg CE, Bockting W. Individual- and Structural- Level Risk Factors for Suicide Attempts Among Transgender Adults. *Behav Med*. 2015;41(November):164–71.

86. White Hughto JM, Reisner SL, Pachankis JE. Transgender stigma and health: A critical review of stigma determinants, mechanisms, and interventions. *Soc Sci Med* [Internet]. 2015;147:222–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.11.010>
87. Bugge E, Wynn R, Mollnes TE, Reitan SK, Grønli OK. Cytokine profiles and diagnoses in elderly , hospitalized psychiatric patients. *BMC Psychiatry*. 2018;18(315):1–7.
88. Kedzierska K, Crowe SM. Cytokines and HIV-1: Interactions and clinical implications. *Antivir Chem Chemother*. 2001;12(3):133–50.
89. Roberts L, Passmore J-AS, Williamson C, Little F, Bebell LM, Mlisana K, et al. Plasma cytokine levels during acute HIV-1 infection predict HIV disease progression. *Aids* [Internet]. 2010;24(6):819–31. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201003270-00004>
90. Yuan L, Qiao L, Wei F, Yin J, Liu L, Ji Y, et al. Cytokines in CSF correlate with HIV-associated neurocognitive disorders in the post-HAART era in China. *J Neurovirol*. 2015;344(6188):1173–8.
91. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders : PTSD , GAD , and Beyond. *Neuropsychopharmacol Rev* [Internet]. 2017;42(1):254–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2016.146>
92. Valdiserri RO, Holtgrave DR, Poteat TC, Beyrer C. Unraveling Health Disparities Among Sexual and Gender Minorities: A Commentary on the Persistent Impact of Stigma. *J Homosex* [Internet]. 2018;00(00):1–19. Available from: <https://doi.org/10.1080/00918369.2017.1422944>
93. Costa AB, Fontanari AMV, Jacinto MM, da Silva DC, Lorencetti EK, da Rosa Filho HT, et al. Population-Based HIV Prevalence and Associated Factors in Male-to-Female Transsexuals from Southern Brazil. *Arch Sex Behav*. 2014;44(2):521–4.
94. Bhatia A, Sekhon HK, Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *Sci World J*. 2014;2014.
95. Smith JA, Das A, Butler JT, Ray SK, Banik NL. Estrogen or estrogen receptor agonist inhibits lipopolysaccharide induced microglial activation and death. *Neurochem Res*. 2011;36(9):1587–93.

96. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. *J Endocr Soc.* 2019;3(1):91–107.
97. Shivers KY, Amador N, Abrams L, Hunter D, Jenab S, Quiñones-Jenab V. Estrogen alters baseline and inflammatory-induced cytokine levels independent from hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Cytokine* [Internet]. 2015;72(2):121–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.007>

## CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo é o primeiro a avaliar tanto traumas na infância, quanto situações de discriminação em indivíduos com DG e a comparar com indivíduos sem DG. Nosso estudo demonstrou que indivíduos transexuais estão mais expostos a eventos traumáticos, tanto na infância quanto na vida adulta, do que não-transexuais. Este dado corrobora com dados anteriores que crianças com comportamento variante de gênero têm chances aumentadas de sofrer MTI (63) e que na vida adulta estes mesmos indivíduos também estão mais frequentemente expostos a discriminação e preconceito (48). Tais dados são de grande relevância, pois mostram que mesmo após a mudança de nomenclatura diagnóstica no DSM-5 e CID-11 (51), estes indivíduos ainda sofrem elevados níveis de estigma.

Ainda, neste estudo buscou-se avaliar a possível relação que a DG teria com marcadores inflamatórios, uma vez que indivíduos com DG tem maior prevalência de comorbidades psiquiátricas (43), assim como citocinas inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ , também tem relação estes transtornos (129,130). Nosso estudo é o primeiro a avaliar estes marcadores em DG. Neste estudo, não foram encontradas diferenças em nenhuma das citocinas avaliadas entre mulheres transexuais e homens. Ter utilizado uma metodologia mais criteriosa para a inclusão de pacientes no estudo – excluindo da amostra indivíduos com HIV, diagnóstico psiquiátrico ou uso de medicação psicotrópica -, nos auxiliou a concluir que a DG, isoladamente, não é fator que contribui para piores desfechos em marcadores inflamatórios e, por consequência, comorbidades psiquiátricas. Isto demonstra, inclusive, que uma parcela de indivíduos pertencentes a minorias sexuais pode desenvolver resiliência e melhores estratégias de enfrentamento, mesmo quando expostos a estressores, como Meyer havia sugerido (33). Neste sentido, outros fatores, como o Estresse de Minoria, parecem ser responsáveis pelo adoecimento de indivíduos com DG. Entretanto, este tipo de metodologia nos impede que nossos resultados sejam generalizados a toda população com DG, pois DG está comumente associada a HIV (53) e comorbidades psiquiátricas (43).

Nosso estudo apresentou algumas limitações que necessitam ser esclarecidas. Primeiro, nosso número amostral pode ter nos impedido de avaliar diferenças estatísticas significativas em relação aos marcadores inflamatórios. Da mesma forma, como todas as mulheres transexuais estavam em uso de estrogênio, é importante considerar uma possível influência dos hormônios esteroides nestes biomarcadores, uma vez que estes afetam diretamente nosso

sistema imune (140). Isto também pode ter influenciado as mulheres transexuais apresentarem maior número de leucócitos e menores níveis de TNF- $\alpha$  (ainda que não significativos) em relação aos homens (140,146). Além disso, medidas de aferição de trauma na infância e de discriminação também tem uma limitação por conta do viés de memória.

Por fim, a presente dissertação indica que podem ser necessárias mais políticas públicas de inclusão destes indivíduos, que muitas vezes são marginalizados pela sociedade, assim como maior educação da população para maior tolerância de expressões e identidades de gênero variantes. Da mesma forma, é possível que educar a sociedade sobre os efeitos deletérios de MTI e discriminação contra grupos minoritários talvez possa diminuir estes eventos e, assim como, quando ocorrem, é necessário punir devidamente indivíduos que cometem tais agressões. Ademais, são necessários mais estudos que avaliem o impacto destes eventos traumáticos em marcadores biológicos em indivíduos com DG.

## REFERÊNCIAS

1. Drescher J. Queer diagnoses: Parallels and contrasts in the history of homosexuality, gender variance, and the Diagnostic and Statistical Manual. *Arch Sex Behav*. 2010;39(2):427–60.
2. American Psychiatric Association. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.
3. Benjamin H. *The Transsexual Phenomenon*. 1966.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R*. DSM III Re. American Psychological Association; 1987.
5. World Health Organization. ICD-10: International statistical classification of diseases and health-related problems [Internet]. Geneva; 1992. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7610.1989.tb00766.x/full>
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. American Psychiatric Association. 1994.
7. Reed GM, Drescher J, Krueger RB, Atalla E, Cochran SD, First MB, et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11 : revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence , best clinical practices , and human rights considerations. *World Psychiatry*. 2016;15(3):205–21.
8. World Health Organization. *International Classification of Diseases - Chapter 06 Mental , behavioural or neurodevelopmental disorders*. ICD-11. 2018.
9. Smith ES, Junger J, Derntl B, Habel U. The transsexual brain--A review of findings on the neural basis of transsexualism. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2015;59:251–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26429593>
10. Bao A, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain : Relation to gender identity , sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2011;32(2):214–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.02.007>
11. Swaab D, Garcia-Falgueras A. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Funct Neurol*. 2009;24(1):17–28.
12. Connellan J, Baron-cohen S, Wheelwright S, Batki A, Ahluwalia J. Sex differences in human neonatal social perception. *Infant Behav Dev*. 2000;23:113–8.
13. Nordenstrom A, Servin A, Bohlin G, Larsson A, Wedell A. Sex-Typed Toy Play Behavior Correlates with the Degree of Prenatal Androgen Exposure Assessed by CYP21 Genotype in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5119–24.
14. Wallien MSC, Cohen-kettenis PT. Psychosexual Outcome of Gender-Dysphoric Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2008;47(12):1413–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CHI.0b013e31818956b9>
15. Steensma TD, Cohen-kettenis PT. More Than Two Developmental Pathways in Children With Gender Dysphoria? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2015;54(2):147–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.016>
16. Reilly M, Desousa V. Young Children With Gender Nonconforming Behaviors and Preferences. *J Dev Behav Pediatr*. 2019;40:60–71.
17. Heylens G, Cuypere G De, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Bossche H Vanden, et al. Gender Identity Disorder in Twins : A Review of the Case Report Literature. *J Sex Med*. 2012;9:751–7.
18. Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Pasaro E, Segovia S, Guillamon A. Familiarity of Gender

- Identity Disorder in Non-Twin Siblings. *Arch Sex Behav.* 2010;39:546–52.
19. White Hughto JM, Reisner SL, Pachankis JE. Transgender stigma and health: A critical review of stigma determinants, mechanisms, and interventions. *Soc Sci Med [Internet]*. 2015;147:222–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.11.010>
  20. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry [Internet]*. 2015;30(6):807–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.005>
  21. Zucker KJ, Lawrence AA. Epidemiology of Gender Identity Disorder: Recommendations for the Standards of Care of the World Professional Association for Transgender Health. *Int J Transgenderism.* 2009;11:8–18.
  22. Becerra-Fernández A, Rodríguez-Molina JM, Asenjo-Araque N, Lucio-Pérez MJ, Cuchí-Alfaro M, García-Camba E, et al. Prevalence, Incidence, and Sex Ratio of Transsexualism in the Autonomous Region of Madrid (Spain) According to Healthcare Demand. *Arch Sex Behav.* 2017;46(5):1307–12.
  23. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5). *American Journal of Psychiatry.* 2014. 991 p.
  24. Aitken M, Steensma TD, Blanchard R, Vanderlaan DP, Wood H, Fuentes A, et al. Evidence for an altered sex ratio in clinic-referred adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med.* 2015;12(3):756–63.
  25. Cheung AS, Ooi O, Leemaqz S, Cundill P, Silberstein N, Bretherton I, et al. Sociodemographic and Clinical Characteristics of Transgender Adults in Australia. *Transgender Heal [Internet]*. 2018;3(1):229–38. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/trgh.2018.0019>
  26. Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health.* 2017;14(5):404–11.
  27. Warner M. *Fear of a queer planet: Queer politics and social theory.* University of Minnesota Press; 1993.
  28. Link BG, Phelan JC. Conceptualizing Stigma. *Annu Rev Sociol.* 2001;27(2001):363–85.
  29. Stotzer RL. Violence against transgender people : A review of United States data. *Aggress Violent Behav.* 2009;14:170–9.
  30. Nemoto T, Bödeker B, Iwamoto M. Social support, exposure to violence and transphobia, and correlates of depression among male-to-female transgender women with a history of sex work. *Am J Public Health.* 2011;101(10):1980–8.
  31. Winter S, Diamond M, Green J, Karasic D, Reed T, Whittle S, et al. Transgender people : health at the margins of society. *Lancet.* 2016;388:390–400.
  32. Meyer IH. Minority stress and mental health in gay men. *J Health Soc Behav.* 1995;36(1):38–56.
  33. Meyer IH. Prejudice, Social Stress, and Mental Health in Lesbian, Gay, and Bisexual Populations: Conceptual Issues and Research Evidence. *Psychol Bull.* 2003;129(5):674–97.
  34. Lobato MI, Koff WJ, Schestatsky SS, Pedrollo de VCC, Petry A, Crestana T, et al. Clinical Characteristics, Psychiatric Comorbidities and Sociodemographic Profile of Transsexual Patients from an Outpatient Clinic in Brazil. *Int J Transgenderism [Internet]*. 2007;10(2):69–77. Available from: <https://doi.org/10.1080/15532730802175148>
  35. Auer MK, Höhne N, Bazarra-Castro MÁ, Pfister H, Fuss J, Stalla GK, et al. Psychopathological Profiles in Transsexuals and the Challenge of Their Special Status among the Sexes. *PLoS One.*



- 2013;8(10):1–9.
36. Judge C, O'Donovan C, Callaghan G, Gaoatswe G, O'Shea D. Gender dysphoria - prevalence and co-morbidities in an Irish adult population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(JUN):1–5.
  37. Mazaheri Meybodi A, Hajebi A, Ghanbari Jolfaei A. Psychiatric Axis I Comorbidities among Patients with Gender Dysphoria. *Psychiatry J [Internet]*. 2014;2014:1–5. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/psychiatry/2014/971814/>
  38. Mueller A, Quadros C, Schwarz K, Brandelli Costa A, Vaitses Fontanari AM, Machado Borba Soll B, et al. Rumination as a Marker of Psychological Improvement in Transsexual Women Postoperative. *Transgender Heal [Internet]*. 2016;1(1):274–8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/trgh.2016.0029>
  39. Wallien MSC, Swaab H, Cohen-Kettenis PT. Psychiatric Comorbidity Among Children With Gender Identity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]*. 2007 Oct 1;46(10):1307–14. Available from: <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e3181373848>
  40. Hoshiai M, Matsumoto Y, Sato T, Ohnishi M, Okabe N, Kishimoto Y, et al. Psychiatric comorbidity among patients with gender identity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:514–9.
  41. Terada S, Matsumoto Y, Sato T, Okabe N, Kishimoto Y, Uchitomi Y. Suicidal ideation among patients with gender identity disorder. *J Psychiatr Res [Internet]*. 2011;190(1):159–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.024>
  42. De Vries ALC, Doreleijers TAH, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT. Psychiatric comorbidity in gender dysphoric adolescents. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2011;52(11):1195–202.
  43. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson ALV, Långström N, Landén M. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: Cohort study in Sweden. *PLoS One*. 2011;6(2).
  44. Gómez-Gil E, Zubiaurre-Elorza L, Esteva I, Guillamon A, Godás T, Cruz Almaraz M, et al. Hormone-treated transsexuals report less social distress, anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(5):662–70.
  45. Fisher AD, Bandini E, Casale H, Ferruccio N, Meriggiola MC, Gualerzi A, et al. Sociodemographic and Clinical Features of Gender Identity Disorder: An Italian Multicentric Evaluation. *J Sex Med [Internet]*. 2013 Feb 1;10(2):408–19. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.03006.x>
  46. Zucker KJ, Lawrence AA, Kreukels BPC. Gender Dysphoria in Adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;
  47. Heylens G, Elaut E, Kreukels BPC, Paap MCS, Cerwenka S, Richter-Appelt H, et al. Psychiatric characteristics in transsexual individuals: Multicentre study in four European countries. *Br J Psychiatry*. 2014;204(2):151–6.
  48. Blondeel K, de Vasconcelos S, García-Moreno C, Stephenson R, Temmerman M, Toskin I. Violence motivated by perception of sexual orientation and gender identity: a systematic review. *Bull World Health Organ [Internet]*. 2018;96(1):29–41L. Available from: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/96/1/17-197251.pdf>
  49. McDowell MJ, Hughto JMW, Reisner SL. Risk and protective factors for mental health morbidity in a community sample of female-to-male trans-masculine adults. *BMC Psychiatry*. 2019;19(16):1–12.
  50. Blondeel K, Say L, Chou D, Toskin I, Khosla R, Scolaro E, et al. Evidence and knowledge gaps on the disease burden in sexual and gender minorities: A review of systematic reviews. *Int J*

- Equity Health [Internet]. 2016;15(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12939-016-0304-1>
51. Campbell MM, Artz L, Stein DJ. Sexual disorders in DSM-5 and ICD-11. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2015;28(6):435–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001504-201511000-00007>
  52. Nuttbrock L, Bocking W, Rosenblum A, Hwahng S, Mason M, Macri M, et al. Gender abuse, depressive symptoms, and HIV and other sexually transmitted infections among male-to-female transgender persons: A three-year prospective study. *Am J Public Health*. 2013;103(2):300–7.
  53. Costa AB, Fontanari AMV, Jacinto MM, da Silva DC, Lorencetti EK, da Rosa Filho HT, et al. Population-Based HIV Prevalence and Associated Factors in Male-to-Female Transsexuals from Southern Brazil. *Arch Sex Behav*. 2014;44(2):521–4.
  54. Fontanari AMV, Rovaris DL, Costa AB, Pasley A, Cupertino RB, Soll BMB, et al. Childhood Maltreatment Linked with a Deterioration of Psychosocial Outcomes in Adult Life for Southern Brazilian Transgender Women. *J Immigr Minor Heal*. 2016;1–11.
  55. Alexander Butchart, Kahane T. Preventing child maltreatment: A guide to taking action and generating evidence. World Health Organization and International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect. 2006.
  56. Perepletchikova F, Kaufman J. Emotional and behavioral sequelae of childhood maltreatment. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(5):610–5.
  57. Stoltenborgh M, Bakermans-kranenburg MJ, Alink LRA, Ijzendoorn MH. The Prevalence of Child Maltreatment across the Globe : Review of a Series of Meta-Analyses. *Child Abus Rev*. 2014;1–14.
  58. Dvir Y, Ford JD, Hill M, Frazier JA. Childhood Maltreatment, Emotional Dysregulation, and Psychiatric Comorbidities. *Harv Rev Psychiatry*. 2014;149–61.
  59. Rössler W, Hengartner MP, Ajdacic-gross V, Haker H, Angst J. Impact of childhood adversity on the onset and course of subclinical psychosis symptoms — Results from a 30-year prospective community study. *Schizophr Res* [Internet]. 2014;153(1–3):189–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.040>
  60. Kauer-Sant’Anna M, Tramontina J, Andreatza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, et al. Traumatic life events in bipolar disorder: Impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord Suppl*. 2007;9(1):128–35.
  61. Alejandra E, Gallo G, Neuenfeld T, Loret C, Mola D, Murray J. Gender differences in the effects of childhood maltreatment on adult depression and anxiety : A systematic review and meta-analysis. *Child Abus Negl*. 2018;79:107–14.
  62. Nelson J, Klumpparendt A, Doebler P, Ehring T. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression : meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;201:96–104.
  63. Corliss HL, Cochran SD, Mays VM. Reports of parental maltreatment during childhood in a United States population-based survey of homosexual , bisexual , and heterosexual adults. *Child Abus Negl*. 2002;26:1165–78.
  64. Schneeberger AR, Dietl MF, Muenzenmaier KH, Huber CG, Lang UE. Stressful childhood experiences and health outcomes in sexual minority populations : a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014;49:1427–45.
  65. Gehring D, Knudson G. Prevalence of Childhood Trauma in a Clinical Population of Transsexual People Prevalence of Childhood Trauma in a Clinical Population of Transsexual People. *Int J*

- Transgenderism. 2005;8(1):23–30.
66. Carballo-Diéguez A, Balan I, Dolezal C, Mello MB. Recalled Sexual Experiences in Childhood with Older Partners : A Study of Brazilian Men Who Have Sex with Men. *Arch Sex Behav.* 2012;41:363–76.
  67. Kersting A, Reutemann M, Gast U, Ohrmann P, Suslow T, Michael N, et al. Dissociative Disorders and Traumatic Childhood Experiences in Transsexuals. *J Nerv Ment Dis.* 2003;191(3):182–9.
  68. Bandini E, Fisher AD, Ricca V, Ristori J, Meriggiola MC, Jannini EA, et al. Childhood maltreatment in subjects with male-to-female gender identity disorder. *Int J Impot Res [Internet].* 2011;23(6):276–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijir.2011.39>
  69. White Hughto JM, Reisner SL. A Systematic Review of the Effects of Hormone Therapy on Psychological Functioning and Quality of Life in Transgender Individuals. *Transgender Heal [Internet].* 2016;1(1):21–31. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/trgh.2015.0008>
  70. Vieira TR. Adequação de sexo do transexual: aspectos psicológicos, médicos e jurídicos. *Psicol Teor e Prática.* 2000;2(2):88–102.
  71. Suri D, Vaidya VA. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience [Internet].* 2013;239:196–213. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.065>
  72. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig.* 2010;7(4):243–50.
  73. Fernandes BS, Massuda R, Torres M, Camargo D, Fries GR, Gama CS, et al. Improvement of schizophrenia with electroconvulsive therapy and serum brain-derived neurotrophic factor levels: Lack of association in a pilot study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64:663–5.
  74. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood – brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998;37:1553–61.
  75. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002;328(3):261–4.
  76. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res [Internet].* 2015;60:56–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003>
  77. Audet M, Anisman H. Interplay between pro-inflammatory cytokines and growth factors in depressive illnesses. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:1–19.
  78. Bus BAA, Molendijk ML, Penninx BJWH, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, et al. Determinants of Serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(2):228–39.
  79. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 2008;583(2–3):174–85.
  80. Ou L-C, Gean P-W. Transcriptional regulation of brain-derived neurotrophic factor in the amygdala during consolidation of fear memory. *Mol Pharmacol Fast Forw.* 2007;
  81. Bredy TW, Wu H, Crego C, Zellhoefer J, Sun YE, Barad M. Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. *Learn Mem.* 2007;14:268–76.

82. AH G. Tratado de Fisiologia Médica. 11 ed. Rio de Janeiro; 2006.
83. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses ? Preparative Actions. *Endocr Rev.* 2000;21(1):55–89.
84. Sapolsky RM, Uno H, Rebert S, Finch CE. Hippocampal Damage Exposure in Primates Associated with Prolonged Glucocorticoid. *J Neurosci.* 1990;10(9):2897–902.
85. Liston C, Gan W. Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo. *PNAS.* 2011;108(38):16074–9.
86. Schoenfeld T, Gould E. Stress, Stress Hormones, and Adult Neurogenesis. *Exp Neurol.* 2012;233(1):12–21.
87. Barbany G, Persson H. Regulation of neurotrophin mRNA expression in the rat brain by glucocorticoids. *Eur J Neurosci.* 1992;4(5):396–403.
88. Hansson AC, Sommer WH, Metsis M, Strömberg I, Agnati LF, Fuxe K. Corticosterone actions on the hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression are mediated by exon IV promoter. *J Neuroendocrinol.* 2006;18(2):104–14.
89. Hicks RR, Numan S. Alterations in BDNF and NT-3 mRNAs in rat hippocampus after experimental brain trauma. *Mol Brain Res.* 1997;48:401–6.
90. Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci Res.* 2005;53(2):129–39.
91. Bennett MR, Lagopoulos J. Stress and trauma : BDNF control of dendritic-spine formation and regression. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2014;112:80–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.005>
92. Boulle F, Hove DLA Van Den, Jakob SB, Rutten BP, Hamon M, Os J Van, et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene : Implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012;17(6):584–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.107>
93. Shaltiel G, Chen G, Manji HK. Neurotrophic signaling cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(1):22–6.
94. Fernandes BS, Gama CS, Maria Ceresér K, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2011;45(8):995–1004. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.03.002>
95. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional Biomarkers of Depression : Diagnosis , Treatment , and Pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011;36(12):2375–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.151>
96. Mitchelmore C, Gede L. Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res* [Internet]. 2014;1586:162–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.06.037>
97. Fontanari AM, Andreatza T, Costa ÂB, Salvador J, Koff WJ, Aguiar B, et al. Serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor in patients with gender identity disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013;47(10):1546–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395613001386>
98. Fuss J, Biedermann S V., Stalla GK, Auer MK. On the quest for a biomechanism of transsexualism: Is there a role for BDNF? *J Psychiatr Res.* 2013;47(12):2015–7.
99. Cubeddu A, Bucci F, Giannini A, Russo M, Daino D, Russo N, et al. Brain-derived neurotrophic

- factor plasma variation during the different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2011;36(4):523–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.08.006>
100. Costa AB, Fontanari AM V, Andreazza T, Salvador J, Koff WJ, Aguiar B, et al. BDNF: A biomarker for social vulnerability in individuals diagnosed with gender dysphoria. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2014;50(1):16–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.11.009>
  101. Fuss J, Hellweg R, Van Caenegem E, Briken P, Stalla GK, T’Sjoen G, et al. Cross-sex hormone treatment in male-to-female transsexual persons reduces serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;25(1):95–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.019>
  102. Fontanari AMV, Costa AB, Aguiar B, Tusset C, Andreazza T, Schneider M, et al. Reduced serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in transsexual Brazilian men. *Neurosci Lett* [Internet]. 2016;630:109–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.07.034>
  103. Auer MK, Hellweg R, Briken P, Stalla GK, T’Sjoen G, Fuss J. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not regulated by testosterone in transmen. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2016;7:1
  104. Baudry M, Bi X, Aguirre C. Progesterone-estrogen interactions in synaptic plasticity and neuroprotection. *Neuroscience*. 2013;239:280–94.
  105. García-Ovejero D, Veiga S, García-Segura LM, DonCarlos LL. Glial expression of estrogen and androgen receptors after rat brain injury. *J Comp Neurol*. 2002;450(3):256–71.
  106. Schneider MA, Andreazza T, Martha Fontanari A V, Costa AB, da Silva DC, de Aguiar BW, et al. Serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor in patients diagnosed with gender dysphoria undergoing sex reassignment surgery. *Trends Psychiatry Psychother*. 2017;39(1):43–7.
  107. Miller AH. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2009;23(2):149–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2008.08.006>
  108. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(1):32–6.
  109. Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res*. 2015;229(1–2):27–36.
  110. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009;65(9):732–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
  111. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: Translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2012;37(1):137–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.205>
  112. Sternberg EM. Perspectives Series : Cytokines and the Brain. *J Clin Invest*. 1997;100(11):2641–7.
  113. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19(1):11–38.
  114. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;(89).
  115. Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY. In vivo immunomodulatory

- effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;26(2–3):221–5.
116. Jeenger J, Sharma M, Mathur DM, Amandeep. Associations of number and severity of depressive episodes with C-reactive protein and Interleukin-6. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2017;27:71–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2017.02.016>
  117. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol.* 2008;85(1):1–74.
  118. Pace TWW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased Stress-Induced Inflammatory Responses in Male Patients With Major Depression and Increased Early Life Stress. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1630–3.
  119. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2007;104(4):1319–24. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0610362104>
  120. Tursich M, Neufeld RWJ, Frewen PA, Harricharan S, Kibler JL, Rhind SG, et al. Association of trauma exposure with proinflammatory activity: A transdiagnostic meta-analysis. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2014;4(7):413–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2014.56>
  121. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(01):643–52.
  122. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott L V., Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res.* 2007;41(3–4):326–31.
  123. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: Effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007.
  124. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry.* 2006;11(7):680–4.
  125. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: A pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(4):227–31.
  126. Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, Kim H, Park S-H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007;104:91–5.
  127. Quagliato LA, Nardi AE. Cytokine alterations in panic disorder : A systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;228:91–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.094>
  128. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46–56.
  129. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders : PTSD , GAD , and Beyond. *Neuropsychopharmacol Rev* [Internet]. 2017;42(1):254–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2016.146>
  130. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010;67(5):446–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>

131. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):1002–12.
132. Karlovic D, Serretti A, Vrkic N, Martinac M, Marcinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res*. 2012;198(1):74–80.
133. Haan L De, Peters B, Dingemans P, Wouters L, Linszen D. Attitudes of Patients Toward the First Psychotic Episode and the Start of Treatment. *Schizophr Bull*. 2002;28(3)(1990):431–42.
134. Furtado M, Katzman MA. Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Res* [Internet]. 2015;229:37–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.036>
135. Wiener CD, Moreira FP, Cardoso TA, Mondin TC, da Silva Magalhães PV, Kapczinski F, et al. Inflammatory cytokines and functional impairment in drug-free subjects with mood disorder. *J Neuroimmunol*. 2017;307:33–6.
136. Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, Cisneros-trujillo S, Mann JJ, Sublette ME. The Role of Cytokines in the pathophysiology of Suicidal Behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:296–310.
137. Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, et al. A systemic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2017;92:160–82.
138. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Lee JK, Anderson GM, Price LH. Association between Plasma IL-6 Response to Acute Stress and Early-Life Adversity in Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010;35(13):2617–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2010.159>
139. Besedovsky HO, Rey A del. Immune-Neuro-Endocrine Interactions : Facts and Hypotheses. *Endocr Rev*. 1996;17(1):64–102.
140. Bhatia A, Sekhon HK, Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *Sci World J*. 2014;2014.
141. Smith JA, Das A, Butler JT, Ray SK, Banik NL. Estrogen or estrogen receptor agonist inhibits lipopolysaccharide induced microglial activation and death. *Neurochem Res*. 2011;36(9):1587–93.
142. Barron AM, Pike CJ. Sex hormones, aging, and Alzheimer’s disease. *Front Biosci*. 2012;4(Elite Edition):976–97.
143. Lewis DK, Johnson AB, Stohlgren S, Harms A, Sohrabji F. Effects of estrogen receptor agonists on regulation of the inflammatory response in astrocytes from young adult and middle-aged female rats. *J Neuroimmunol*. 2008;195(1–2):47–59.
144. Kurth F, Luders E, Sicotte NL, Gaser C, Giesser BS, Swerdloff RS, et al. Neuroprotective effects of testosterone treatment in men with multiple sclerosis. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2014;4:454–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.001>
145. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. *J Endocr Soc*. 2019;3(1):91–107.
146. Shivers KY, Amador N, Abrams L, Hunter D, Jenab S, Quiñones-Jenab V. Estrogen alters baseline and inflammatory-induced cytokine levels independent from hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Cytokine* [Internet]. 2015;72(2):121–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.007>

## ANEXO A – CARTA DE ACEITE DE PROJETO PELO CEP



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós Graduação**

**Carta de Aprovação**

**Projeto**

2018/0544

**Pesquisadores:**

**MARIA INES RODRIGUES LOBATO**

ANDRE GONZALES REAL

**Número de Participantes: 116**

**Título:** IMPACTO DE EVENTOS TRAUMÁTICOS NA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE BDNF, DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E EM PENSAMENTOS RUMINATIVOS EM INDIVÍDUOS COM DISFORIA DE GÊNERO

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).



Assinado digitalmente por:  
**PATRICIA ABITON PROLLA**

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação

08/03/2019 12:28:42

certificado: https://certificados.cnpq.br/certificados/assinatura/08032019122842/08032019122842



## **ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto: IMPACTO DE EVENTOS TRAUMÁTICOS NA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE BDNF, DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E EM PENSAMENTOS RUMINATIVOS EM INDIVÍDUOS COM DISFORIA DE GÊNERO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar a prevalência de exposição a eventos traumáticos em pessoas transexuais e cissexuais. Transexuais são aquelas pessoas que se identificam com um gênero diferente do sexo de nascimento. Por exemplo, uma pessoa que nasceu no sexo masculino, porém com o tempo passa a se identificar com o gênero feminino. Cissexuais, no entanto, são aqueles que o gênero com o qual se identificam é o mesmo que o do nascimento – ou seja, alguém que nasce do sexo masculino e também se identifica com o gênero masculino. Neste estudo, iremos comparar as diferenças do impacto dessa exposição a eventos traumáticos em pessoas transexuais e cissexuais; e melhor compreender aspectos neurobiológicos e psicológicos que modulam as diferentes respostas a exposição eventos traumáticos em pessoas transexuais e cissexuais. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

- Rápida entrevista, em que lhe perguntaremos algumas informações pessoais sobre eventos estressantes que ocorreram ao longo de sua vida. Também perguntaremos sobre sintomas psicológicos que você possa ter apresentado.
- Coleta de 10 ml de sangue, o que não compromete sua saúde. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa incluem um possível constrangimento, porque você será questionado sobre exposição a eventos traumáticos. Faremos isso em lugar privado e comprometemo-nos a manter suas respostas sigilosas. Além disso, ao participar você será submetido a uma punção venosa, que é um procedimento corriqueiro e de baixo risco. Ainda assim, poderá sentir um mal-estar passageiro ou apresentar uma mancha roxa no local da coleta de sangue.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são indiretos. A participação no estudo não trará benefício direto a você, porém contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, incluindo os exames realizados.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dra Maria Inês Lobato, pelo telefone (51) 3359-8294, com o pesquisador André Gonzales Real, pelo telefone (53) 98119-4994 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO C – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO IBGE

1) Qual a quantidade dos seguintes itens que você tem em sua casa?

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

2) Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

## ANEXO D – ESCALA DE DISCRIMINAÇÃO EXPLÍCITA

Responda sim ou não para as 18 questões abaixo:

EDE 1. Você já foi confundido com um funcionário de um estabelecimento, quando, na verdade, você era um cliente? Por exemplo, confundido com um vendedor, balconista ou garçom?

Sim

Não

EDE 2. Ao frequentar lojas, restaurantes ou lanchonetes, você já foi tratado de maneira inferior em relação a outros clientes?

Sim

Não

EDE 3. Ao frequentar repartições públicas, como receita federal, cartório, departamentos de trânsito, companhias de água, luz, esgoto ou outras, você já foi tratado de maneira inferior em relação às outras pessoas lá presentes?

Sim

Não

EDE 4. Você já foi vigiado, perseguido ou detido por seguranças ou policiais sem que tenha dado motivos para isso? Pense que isso pode ter acontecido em lojas, bancos, na rua, festas, locais públicos, entre outros.

Sim

Não

EDE 5. Você já foi agredido fisicamente por policiais, seguranças, desconhecidos ou até por conhecidos, sem que tenha dado motivos para isso?

Sim

Não

EDE 6. Você já foi tratado como se fosse pouco inteligente ou incapaz de realizar alguma atividade curricular na escola ou na universidade? Considere situações atuais (universidade) e passadas (escola) nas quais você foi tratado assim por professores ou colegas, mesmo achando que tinha todas as condições de realizar as atividades.

Sim

Não

EDE 7. Você já foi tratado como se fosse pouco inteligente ou incapaz de realizar alguma atividade no trabalho ou no estágio profissional? Considere as situações em que você foi tratado assim por alguém da sua equipe ou algum cliente, mesmo achando que tinha todas as condições de realizar as atividades.

Sim

Não

EDE 8. Você já foi avaliado em provas ou outros trabalhos acadêmicos da escola ou da universidade de forma diferente, negativamente injusta em relação a seus colegas?

Sim

Não

EDE 9. Você já foi avaliado de forma diferente, negativamente injusta em relação a seus colegas em algum estágio ou trabalho profissional?

Sim

Não

EDE 10. Ao tentar ficar ou namorar com alguém, você já foi tratado com desprezo pela outra pessoa, sem ter dado motivos para isso? Considere apenas as situações em que você foi tratado pior em relação aos outros que

também tentaram ficar ou namorar com esta ou estas pessoas.

Sim

Não

EDE 11. A família de alguma pessoa com quem você se relacionou afetivamente, ficou, namorou ou casou rejeitou você ou tentou impedir sua relação com ele(a)?

Sim

Não

EDE 12. Você já foi tratado de modo inferior por algum de seus pais, tios, primos ou avós em relação aos outros familiares?

Sim

Não

EDE 13. Você já foi chamado por nomes, palavras das quais não gostou ou termos pejorativos? Pense que isto pode ter acontecido em ruas, ônibus, shoppings, bancos, lojas, festas, escola, local de trabalho ou outros locais públicos.

Sim

Não

EDE 14. Você já foi excluído ou deixado de lado por um grupo de colegas da escola ou da universidade? Pense que isto pode ter acontecido recentemente (universidade) ou no passado (escola), durante a prática de esportes, aulas, realização de trabalhos em grupo, festas, reuniões importantes ou outros encontros com os colegas.

Sim

Não

EDE 15. Você já foi excluído ou deixado de lado por um grupo de colegas de estágio ou trabalho? Pense que isto pode ter acontecido durante a realização de trabalhos em equipe, reuniões de trabalho, congressos, eventos ou festas e reuniões informais.

Sim

Não

EDE 16. Você já foi excluído ou deixado de lado por um grupo de amigos do bairro, de pessoas de sua vizinhança ou de seu condomínio? Pense que isto pode ter acontecido em encontros da vizinhança, reuniões de condomínio, festas e outras datas de comemorações.

Sim

Não

EDE 17. Você já participou de um processo seletivo para conseguir emprego ou estágio e foi recusado, mesmo tendo os melhores pré-requisitos dentre todos os candidatos?

Sim

Não

EDE 18. Ao frequentar postos de saúde, hospitais, prontos-socorros ou outros serviços de saúde, você já foi tratado de maneira inferior em relação às outras pessoas lá presentes?

Sim

Não

## ANEXO E - CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE (CTQ) - QUESTIONÁRIO DE TRAUMA NA INFÂNCIA

Instrução: Estas afirmações se referem a algumas de suas experiências enquanto você estava crescendo, desde crianças e até a sua adolescência. Compreendemos a natureza pessoal de muitas destas questões, mas ainda assim gostaríamos que você tentasse respondê-las o mais sinceramente possível. Para cada afirmação, circule a resposta que melhor descrever como você se sentiu. Se você desejar mudar sua resposta, coloque um X na antiga resposta e circule a nova escolha.

Enquanto eu crescia...	nunca foi verdade	raramente foi verdade	algumas vezes foi verdade	muitas vezes foi verdade	sempre foi verdade
1. Eu não tinha comida suficiente para comer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Eu sabia que havia alguém para me cuidar e me proteger.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. As pessoas, na minha família, me chamavam de coisas do tipo "estúpido", "preguiçoso" ou "feio de doer".	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Meus pais estavam sempre muito bêbados ou drogados para cuidar da família.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Havia alguém na família que ajudava a me sentir especial ou importante.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Eu tinha que usar roupas sujas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Eu me senti amado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Eu achava que meus pais desejavam que eu nunca tivesse nascido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Eu apanhei tanto de alguém da família que por isto tive que ir ao hospital ou consultar um médico.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Não havia nada que eu desejasse mudar em minha família.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Alguém, em minha família, me bateu tanto que isso me deixou com marcas e contusões (roxo).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou várias outras coisas que machucavam.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. As pessoas em minha família cuidavam umas das outras.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Pessoas, em minha família, disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Eu acredito que fui fisicamente abusado (machucado).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Enquanto eu crescia...	nunca foi verdade	raramente foi verdade	algumas vezes foi verdade	muitas vezes foi verdade	sempre foi verdade
16. Eu tive uma infância perfeita.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Eu apanhei tanto que isso foi notado por um professor, vizinho ou médico.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Eu sentia que alguém na minha família me odiava.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. As pessoas da minha família se sentiam próximas umas das outras (como uma família).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Alguém tentou me tocar de maneira sexual ou me obrigou a tocá-lo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Alguém ameaçou me machucar, ou contar mentiras sobre mim, se eu não fizesse algo sexual com ele ou ela.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Eu tive a melhor família do mundo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Alguém tentou me obrigar a praticar algo sexual, ou a assistir algum ato sexual, ou coisas relativas a sexo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Alguém já me molestou (importunou, bolinou, "se passou"comigo).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. Eu acredito que fui emocionalmente maltratado (humilhado, ofendido, desvalorizado)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. Havia alguém para me levar ao médico quando eu precisasse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Eu acredito que fui sexualmente abusado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio sempre que precisel.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## ANEXO F – DEPRESSION, ANXIETY AND STRESS SCALE

### Instruções

Por favor, leia cuidadosamente cada uma das afirmações abaixo e circule o número apropriado **0, 1, 2 ou 3** que indique o quanto ela se aplicou a você durante a última semana, conforme a indicação a seguir:

- 0 Não se aplicou de maneira alguma
- 1 Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- 2 Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- 3 Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

1	Achei difícil me acalmar	0 1 2 3
2	Senti minha boca seca	0 1 2 3
3	Não consegui vivenciar nenhum sentimento positivo	0 1 2 3
4	Tive dificuldade em respirar em alguns momentos (ex. respiração ofegante, falta de ar, sem ter feito nenhum esforço físico)	0 1 2 3
5	Achei difícil ter iniciativa para fazer as coisas	0 1 2 3
6	Tive a tendência de reagir de forma exagerada às situações	0 1 2 3
7	Senti tremores (ex. nas mãos)	0 1 2 3
8	Senti que estava sempre nervoso	0 1 2 3
9	Preocupe-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)	0 1 2 3
10	Senti que não tinha nada a desejar	0 1 2 3
11	Senti-me agitado	0 1 2 3
12	Achei difícil relaxar	0 1 2 3
13	Senti-me depressivo (a) e sem ânimo	0 1 2 3
14	Fui intolerante com as coisas que me impediam de continuar o que eu estava fazendo	0 1 2 3
15	Senti que ia entrar em pânico	0 1 2 3
16	Não consegui me entusiasmar com nada	0 1 2 3
17	Senti que não tinha valor como pessoa	0 1 2 3
18	Senti que estava um pouco emotivo/sensível demais	0 1 2 3
19	Sabia que meu coração estava alterado mesmo não tendo feito nenhum esforço físico (ex. aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)	0 1 2 3
20	Senti medo sem motivo	0 1 2 3
21	Senti que a vida não tinha sentido	0 1 2 3

ANEXO G - COLUMBIA- SUICIDE SEVERITY RATING SCALE

# ESCALA DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE SUICÍDIO DE COLUMBIA (C-SSRS)

Base de partida/Versão de triagem

Versão de 14/01/2009

*Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.;  
Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.*

Aviso:

*Esta escala se destina a ser utilizada por indivíduos que receberam treinamento em sua administração. As perguntas contidas na Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia são sugestões de investigação. Acima de tudo, a determinação da presença de ideação ou comportamento suicida depende do julgamento do indivíduo que administra a escala.*

*As definições dos eventos com comportamento suicida desta escala são baseadas nas definições utilizadas em **The Columbia Suicide History Form**, desenvolvido por John Mann, MD e Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, págs. 103 -130, 2003.)*

*Para a reprodução do C-SSRS entre em contato com Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; contato para pedidos e treinamento [posnerk@nyspi.columbia.edu](mailto:posnerk@nyspi.columbia.edu)*

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.



<b>IDEAÇÃO SUICIDA</b>		
<i>Faça as perguntas 1 e 2. Se as respostas para ambas forem negativas, passe para a seção "Comportamento Suicida". Se a resposta para a pergunta 2 for "sim", faça as perguntas 3, 4 e 5. Se a resposta para a pergunta 1 e/ou 2 for "sim", preencha a seção abaixo "Intensidade da ideiação".</i>	<b>Durante a vida - Momento em que ele / ela se sentiu com maior tendência suicida</b>	<b>Últimos — meses</b>
<b>1. Desejo de estar morto/a</b> O/A paciente confirma ter pensamentos sobre o desejo de estar morto/a ou de não mais viver ou desejar dormir e nunca mais acordar. <i>Você desejou estar morto/a ou desejou poder dormir e nunca mais acordar?</i>  Caso sim, descreva:	Sim Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	SimNão o <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>2. Pensamentos suicidas ativos não-específicos</b> Pensamentos suicidas não-específicos de querer pôr fim à vida / cometer suicídio (p. ex., "Eu pensei em me matar") sem ideia sobre como se matar / métodos associados, intenções ou planos durante o período de avaliação. <i>Você já pensou realmente em se matar?</i>  Caso sim, descreva:	Sim Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	SimNão o <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>3. Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir</b> O/A paciente confirma pensamentos de suicídio e já pensou em pelo menos um método durante o período de avaliação. Isto difere de um plano específico com elaboração de detalhes de hora, lugar ou método (p. ex., pensou no método de se matar, porém sem um plano específico). Inclui pessoas que diriam, "Eu pensei em tomar uma overdose de remédio, mas nunca fiz um plano específico de quando, onde ou como eu a realizaria.....e eu nunca levaria isso adiante". <i>Você tem pensado em como poderia fazer isso?</i>  Caso sim, descreva:	Sim Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	SimNão o <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>4. Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico</b> Pensamentos suicidas ativos de se matar e o/a paciente relata ter alguma intenção de pôr esses pensamentos em prática, ao invés de "Eu tenho os pensamentos, mas eu, com certeza, não os levarei adiante". <i>Você teve esses pensamentos e teve alguma intenção de colocá-los em prática?</i>  Caso sim, descreva:	Sim Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	SimNão o <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>5. Ideação suicida ativa com plano específico e intenção</b> Pensamentos sobre se matar com detalhes do plano, totalmente ou parcialmente elaborados e o/a paciente tem alguma intenção de executá-lo. <i>Você já começou a elaborar ou já elaborou os detalhes de como se matar? Você pretende executar esse plano?</i>  Caso sim, descreva:	Sim Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	SimNão o <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>INTENSIDADE DA IDEAÇÃO</b>		
<i>As seguintes características devem ser avaliadas levando em consideração o tipo de ideiação mais intenso (i.e. os itens 1 a 5 da seção anterior, sendo 1 o menos intenso e 5 o mais intenso). Pergunte o momento em que ele / ela estava se sentindo com maior tendência suicida.</i>		
<b>Durante a vida - Ideação mais intensa:</b>  _____ Tipo n* (1-5) Descrição da ideiação	Mais intensa	Mais intensa
<b>Últimos X meses - Ideação mais intensa:</b>  _____ Tipo n* (1-5) Descrição da ideiação		
<b>Frequência</b> <b>Quantas vezes você teve esses pensamentos?</b> (1) Menos de uma vez por semana    (2) Uma vez por semana    (3) 2-5 vezes por semana    (4) Todos os dias ou quase todos os dias    (5) Muitas vezes por dia	—	—
<b>Duração</b> <b>Quando você tem esses pensamentos, quanto tempo eles duram?</b> (1) Passageiros - alguns segundos ou minutos    (2) Menos de 1 hora / algum tempo    (3) 1-4 horas / muito tempo    (4) 4-8 horas / a maior parte do dia    (5) Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos	—	—
<b>Controlabilidade</b> <b>Você pôde / pode parar de pensar em se matar ou de querer morrer se você quisesse / quiser?</b> (1) É capaz de controlar os pensamentos facilmente    (2) Pode controlar os pensamentos com pouca dificuldade    (3) Não consegue controlar os pensamentos    (4) Pode controlar os pensamentos com muita dificuldade    (5) É incapaz de controlar os pensamentos    (6) Não tenta controlar os pensamentos	—	—

(3) Pode controlar os pensamentos com alguma dificuldade		
<p><b>Razões para não cometer suicídio</b>  <b>Há coisas - algo ou alguém (p. ex., família, religião, dor da morte) - que o/a impediram de querer morrer ou de colocar em ação sua ideia de cometer suicídio?</b></p> <p>(1) Essas razões, com certeza, o/a impediram de cometer suicídio  (2) Essas razões, provavelmente, o/a impediram  (3) Não tem certeza de que essas razões o/a impediram</p> <p>(4) Essas razões, provavelmente, não o/a impediram  (5) Essas razões, com certeza, não o/a impediram  (0) Não se aplica ao seu caso</p>	<p>—</p>	<p>—</p>
<p><b>Razões para ideação</b>  <b>Que tipos de razão você teve para pensar em querer morrer ou se matar? Foi para acabar com o sofrimento ou pôr fim à maneira como você estava se sentindo (em outras palavras, você não conseguia continuar a viver com esse sofrimento ou como você estava se sentindo) ou foi para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas? Ou ambos?</b></p> <p>(1) Com certeza para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas  (2) Sobretudo para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas  (3) Tanto para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas como para acabar com o sofrimento.</p> <p>(4) Sobretudo para acabar com o sofrimento (você não conseguia continuar a viver com esse sofrimento ou como você estava se sentindo)  (5) Com certeza para acabar com o sofrimento (você não conseguia continuar a viver com esse sofrimento ou como você estava se sentindo)  (0) Não se aplica ao seu caso</p>	<p>—</p>	<p>—</p>

<b>COMPORTAMENTO SUICIDA</b> (Marque um "X" em todos os itens que se aplicam, caso sejam eventos distintos. É necessário perguntar sobre todos os tipos de comportamento suicida)	<b>Durante a vida</b>	<b>Últimos ___ anos</b>
<p><b>Tentativa efetiva:</b> Um ato potencialmente autolesivo cometido com ao menos algum desejo de morrer, <i>como resultado da ação</i>. O comportamento foi, em parte, pensado como um método para se matar. A intenção não precisa ser de 100%. Se existe <b>qualquer</b> intenção / desejo de morrer associado ao ato, este pode ser considerado como uma tentativa de suicídio efetiva. <b>Não é necessário haver qualquer lesão ou ferimento</b>, apenas um potencial para lesionar ou ferir. Se a pessoa puxa o gatilho com a arma na boca, mas a arma está quebrada, e então não resulta em lesões, este ato é considerado como uma tentativa. Inferindo intenção: Mesmo que a pessoa negue a intenção / o desejo de morrer, esta deve ser inferida clinicamente a partir do comportamento ou das circunstâncias. Por exemplo, a única intenção que se pode inferir de um ato altamente letal que, obviamente, não é um acidente, é a intenção de suicídio (p.ex., tiro na cabeça, pular da janela de um andar alto). Também se deve inferir intenção de morrer, se alguém nega esta intenção, mas pensa que o que fez poderia ser letal. <b>Você cometeu uma tentativa de suicídio?</b> <b>Você fez alguma coisa para se ferir?</b> <b>Você fez alguma coisa perigosa que poderia ter matado você?</b> <i>O que você fez?</i> <i>Você ___ como uma maneira de pôr fim à sua vida?</i> <i>Você queria morrer (nem que fosse só um pouquinho) quando você ___?</i> <i>Você estava tentando pôr um fim à sua vida quando você ___?</i> <i>Ou Você pensou que era possível ter morrido com ___?</i> <b>Ou você fez isso unicamente por outras razões / sem QUALQUER intenção de se matar (como para aliviar o estresse, sentir-se melhor, ganhar simpatia ou para fazer qualquer outra coisa acontecer)?</b> (Comportamento autolesivo sem intenção suicida) Caso sim, descreva:</p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nº total de tentativas efetivas _____</p> <p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nº total de tentativas efetivas _____</p> <p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>O/A paciente se engajou em um comportamento autolesivo não suicida?</b> <b>Tentativa interrompida:</b> Quando a pessoa é impedida (por uma circunstância externa) de iniciar o ato potencialmente autolesivo (<i>se não fosse por isso, uma tentativa efetiva teria ocorrido</i>). Overdose: A pessoa tem pílulas na mão, mas é impedida de ingeri-las. Uma vez que ela tenha ingerido qualquer quantidade de pílulas, o ato se torna uma tentativa e não uma tentativa interrompida. Tiro: a pessoa tem uma arma apontada para si, a arma é retirada por outra pessoa ou de alguma forma ela é impedida de puxar o gatilho. Uma vez que ela puxar o gatilho, mesmo que a arma não dispare é considerado como uma tentativa. Pular: A pessoa está pronta para pular, é agarrada e retirada da beirada. Enforcamento: A pessoa tem um laço em torno do pescoço, mas ainda não começou a se enforcar - é impedida de fazer isso. <b>Houve alguma vez em que começou a fazer alguma coisa para pôr fim à sua vida, mas alguém ou alguma coisa o/a impediu antes que você realmente fizesse algo?</b> Caso sim, descreva:</p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nº total de tentativas interrompidas _____</p> <p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nº total de tentativas interrompidas _____</p> <p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Tentativa abortada:</b> Quando a pessoa começa a dar os primeiros passos em direção a uma tentativa de suicídio, mas para antes de realmente se engajar em qualquer comportamento autodestrutivo. Os exemplos são parecidos com os de tentativas interrompidas, exceto pelo fato da pessoa parar sozinha, em vez de ser parada por alguma outra coisa. <b>Houve alguma vez em que você começou a fazer alguma coisa para tentar pôr fim à sua vida, mas você mesmo/a parou antes de efetuar a ação?</b> Caso sim, descreva:</p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nº total de tentativas abortadas _____</p> <p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nº total de tentativas abortadas _____</p> <p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Atos ou comportamentos preparatórios:</b> Atos ou preparação tendo em vista uma tentativa de suicídio iminente. Isso pode incluir qualquer coisa além de uma verbalização ou pensamento, tal como planejar um método específico (p. ex., comprar pílulas, adquirir uma arma) ou preparar-se para a morte por suicídio (p. ex., desfazer-se de coisas, escrever um bilhete suicida). <b>Você deu algum passo em direção a cometer uma tentativa de suicídio ou a preparar-se para se matar (tal como reunir pílulas, adquirir uma arma, dar pertences de valor ou escrever um bilhete suicida)?</b> Caso sim, descreva:</p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Comportamento suicida:</b> Presença de comportamento suicida durante o período de avaliação.</p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p><b>Sim Não</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

<b><i>Responder somente para tentativas efetivas</i></b>	Data da tentativa mais recente:	Data da tentativa mais letal:	Data da tentativa inicial / primeira:
<p><b>Letalidade efetiva / Danos físicos:</b></p> <p>0. Ausência de danos físicos ou danos físicos muito leves (escoriações superficiais).</p> <p>1. Danos físicos leves (p .ex., letargia da fala, queimaduras de primeiro grau, sangramentos leves, entorses).</p> <p>2. Danos físicos moderados; necessidade de cuidados médicos (p. ex., consciente, porém sonolento/a, um tanto responsivo/a, queimaduras de segundo grau, sangramento de vasos importantes).</p> <p>3. Danos físicos relativamente graves; necessidade de hospitalização e provavelmente de cuidados intensivos (p. ex., coma com reflexos intactos, queimaduras de terceiro grau em menos de 20% do corpo, perda excessiva de sangue, porém recuperável, fraturas extensas).</p> <p>4. Danos físicos graves; necessidade de hospitalização com cuidados intensivos (p. ex., coma sem reflexos, queimaduras de terceiro grau em mais de 20% do corpo, perda excessiva de sangue com sinais vitais instáveis, dano maior a regiões vitais).</p> <p>5. Morte</p>	<i>Inserir código</i>  _____	<i>Inserir código</i>  _____	<i>Inserir código</i>  _____
<p><b>Letalidade potencial: Responder somente se letalidade efetiva = 0</b></p> <p>Letalidade provável da tentativa efetiva mesmo se não houve nenhum dano físico (os exemplos a seguir, apesar de não apresentarem dano físico efetivo, têm um potencial de letalidade muito elevado: colocou a arma na boca e puxou o gatilho, mas a arma não disparou e por isso não houve dano físico; deitou no trilho do trem com este se aproximando, mas saiu do trilho antes do trem passar).</p> <p>0 = Comportamento sem probabilidade de acarretar lesão</p> <p>1 = Comportamento com probabilidade de acarretar lesão, mas não de causar morte</p> <p>2 = Comportamento com probabilidade de acarretar morte apesar da existência de assistência médica</p>	<i>Inserir código</i>  _____	<i>Inserir código</i>  _____	<i>Inserir código</i>  _____

## **ANEXO H – COLABORAÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO**

- 1) Apresentação de tema livre no XXXV Congresso Brasileiro de Psiquiatria, com o trabalho “Associação entre BDNF, trauma e ruminação em mulheres trans”, realizado em São Paulo/SP no período de 25 a 28 de outubro de 2017.
- 2) Debatedor na mesa redonda: “Linhas de pesquisa sobre Identidade de gênero” na Jornada CELG 2018 realizado no período de 30 de agosto a 01 de setembro de 2018 em Canela/RS.
- 3) Relator da mesa redonda “Transexualidade: o escopo da pesquisa e da assistência a saúde pública no sul do Brasil”, com o subtítulo “Aspectos clínicos e marcadores na disforia de gênero” no XXXVI Congresso Brasileiro de Psiquiatria, realizado em Brasília/DF, no período de 17 a 20 de outubro de 2018.

## **PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO**

- 1) Fontanari AMV, Lemos Vianna L, Schneider MA, Soll BMB, Schwarz K, da Silva DC, et al. 046 Hospital-based STIs prevalence and associated factors in transgender men from southern Brazil. J Sex Med [Internet]. 2018;15(7):S144. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.04.050>
- 2) Fontanari AMV, Costa AB, Zanella G, Feijo M, Schwarz K, Soll BMB, et al. 450 AIDS related care for transgender people: a systematic review. J Sex Med [Internet]. 2018;15(7):S286. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.04.356>
- 3) Fontanari AMV, Vianna LL, Schneider M, Soll BMB, Schwarz K, Silva DC da, et al. A Retrospective Review of Medical Records of Laboratory - Tested Sexually Transmitted Infections of Transsexual Men from Southern Brazil. Arch Sex Behav [Internet]. 2019;(March). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10508-019-1395-8>