

Vantagens e desvantagens da supressão da puberdade em crianças e adolescentes com disforia de gênero: uma revisão sistemática

Advantages and disadvantages of puberty suppression in children and adolescents with gender dysphoria: a systematic review

Gabriel Corrêa da Silva¹ ; Levi Durães Batista da Silva¹ ; Gabriel Sucupira Vieira¹ ; Joana Pereira Festas¹ ; Ana Paula Alves da Silva² ; Fernanda Vieira de Souza Canuto³ 

¹Discentes do 5º ano do curso de medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS/DF

²Discente do 10º período do curso de Medicina do Centro Universitário Euroamericano – UNIEURO

³Endocrinologista pediátrica e docente na Escola Superior de Ciências da Saúde e coordenadora do internato de pediatria do Centro Universitário Euroamericano – UNIEURO

Resumo

A disforia de gênero (DG) é a incongruência entre o gênero de identificação e o sexo biológico do indivíduo. Indivíduos com DG podem apresentar sofrimento psíquico, devido ao surgimento das características sexuais secundárias do seu sexo biológico. A supressão da puberdade pode permitir ganho de tempo para considerações sobre a transição para o sexo de identificação e o fármaco utilizado é o agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Esse trabalho é uma revisão de escopo da literatura acerca do assunto e visa compreender as vantagens e desvantagens do uso do agonista de GnRH em jovens com disforia de gênero. Foram encontrados 210 artigos nas bases de dados Pubmed-Medline, Scielo e LILACS, publicados de 2013 a 2023, em português e inglês, sendo excluídos 170 desses, por não cumprirem critérios metodológicos, ou apresentarem Escala de Newcastle-Ottawa baixa. Foram revisados 40 artigos que citaram tal abordagem terapêutica e apresentaram como principais vantagens a melhora da saúde mental com redução da ansiedade e depressão, dos comportamentos de automutilação e da ideação suicida, além da necessidade de menores doses hormonais na terapia hormonal cruzada posterior. As principais desvantagens descritas foram a redução na densidade mineral óssea, a diminuição estatural e o impacto da cirurgia de afirmação sexual de mulheres trans (necessitando por uma abordagem mais invasiva). Portanto, mesmo havendo pontos negativos, conclui-se que a abordagem de adolescentes com disforia de gênero com agonista de GnRH possui maiores benefícios do que a conduta observacional. Sobre o funcionamento cognitivo, novos estudos precisam ser analisados.

Palavras-chave: Desenvolvimento do adolescente; Disforia da identidade de gênero; Hormônio liberador da gonadotrofina; Pessoas transgênero; Supressão da puberdade.

Como citar: Silva GC; Silva LDB; Vieira GS; Festas JP; Silva APA; Canuto FVS; Vantagens e desvantagens da supressão da puberdade em crianças e adolescentes com disforia de gênero: uma revisão sistemática. RCS Revista Ciências da Saúde - CEUMA, 2024; 2(2): <https://doi.org/10.61695/rcs.v2i2.41>

Autor correspondente:

Fernanda Vieira de Souza Canuto

E-mail: fernandavieirasouza2015@gmail.com

Fonte de financiamento:

Não se aplica

Parecer CEP

Não se aplica

Procedência:

Não encomendado

Avaliação por pares:

Externa

Recebido em: 07/05/2024

Aprovado em: 04/06/2024

Abstract

Gender dysphoria (GD) is the incongruence between an individual's gender identity and their biological sex. Individuals with GD may experience psychological distress due to the development of secondary sexual characteristics of their biological sex. Puberty suppression can provide time for consideration of transitioning to the identified gender, and the medication used is a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist. This work is a scoping review of the literature on the subject and aims to understand the advantages and disadvantages of using GnRH agonists in young people with gender dysphoria. 210 articles were found in the Pubmed-Medline, Scielo, and LILACS databases, published from 2013 to 2023, in Portuguese and English. Of these, 170 articles were excluded for not meeting methodological criteria or having a low Newcastle-Ottawa Scale score. Forty articles were reviewed that mentioned this therapeutic approach, and the main advantages were improved mental health with reduced anxiety and depression, decreased self-harm behaviors and suicidal ideation, as well as a lower need for hormonal doses in subsequent cross-hormone therapy. The main disadvantages described were reduced bone mineral density, decreased height, and the impact of gender-affirming surgery for trans women (requiring a more invasive approach). Therefore, despite the presence of negative aspects, it is concluded that the approach of adolescents with gender dysphoria using GnRH agonists has more benefits than an observational approach. Regarding cognitive functioning, further studies need to be analyzed.

Keywords: Adolescent development; Gender identity dysphoria; Gonadotropin releasing hormone; Transgender people; Suppression of puberty.

INTRODUÇÃO

A disforia de gênero (DG) pode ser definida como a incongruência entre o gênero de identificação do indivíduo e o seu sexo biológico de nascimento. O gênero pode ser definido como a sensação interna que as pessoas têm sobre o seu papel social de gênero e o sexo biológico é definido por aspectos genéticos, anatômicos e hormonais da pessoa. Um indivíduo cisgênero é aquele que possui a identidade de gênero congruente com o sexo biológico, enquanto o indivíduo transgênero é o que possui a identidade de gênero não congruente com seu sexo biológico, essa incongruência podendo ser transitória ou persistente (Shumer; Nokoff; Spack, 2016).

Segundo estudo de Lee *at al.* (2023) a disforia de gênero entre crianças e adolescentes tem aumentado exponencialmente nos últimos anos. Nesse sentido, podemos ter o surgimento da DG antes, durante e após a puberdade. Para Moral-Martos *at al.* (2022) Indivíduos que apresentam DG pré-púbere possuem menor probabilidade de persistirem com a disforia até a vida adulta, perdurando até esse momento em 10 a 30% dos indivíduos. Entretanto, Giovanardi (2017) afirma que quando a DG persiste até a adolescência ou surge nessa idade (DG peri e pós-púbere), a probabilidade dela persistir na vida adulta se eleva para 80%.

Klein, Rafferty e Schvey (2022) destacam que crianças e adolescentes com DG podem apresentar sofrimento psíquico durante o decorrer da puberdade, devido ao surgimento das características sexuais secundárias do seu sexo biológico. Dessa forma, a supressão de puberdade é utilizada como ferramenta para redução desse sofrimento, pela redução do crescimento das mamas, interrupção da menstruação, impedimento do agravamento da voz e do crescimento de pelo facial. Além disso, Biggs (2022) relata que a supressão de puberdade é utilizada como uma

ferramenta diagnóstica na DG, isso porque ela permite que o jovem ganhe tempo para considerar a sua transição definitiva em vigência de um menor sofrimento disfórico.

O principal fármaco utilizado na supressão de puberdade é o agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHA). Esse fármaco foi utilizado pela primeira vez na década de 1980, para tratamento da puberdade central precoce. Após isso, na década de 1990, o uso de agonistas de GnRH em adolescentes transgênero foi realizado pela primeira vez, tornando-se rapidamente um padrão de tratamento para essa população pela Endocrine Society e pela World Professional Association for Transgender Health (WPATH)¹⁰. Os principais fármacos da classe dos agonistas de GnRH são: triptorrelina e leuprorelina (Shumer, Nokoff, Spack, 2016; Biggs 2023; Rew, Young, Monge, e Bogucka 2021).

Dentre os critérios da WPATH para a supressão de puberdade em jovens trans, temos: a evidência de disforia de gênero no início da infância, o aumento da disforia com o início da puberdade, a ausência de comorbidades psiquiátricas, a presença de suporte psicossocial e o conhecimento dos efeitos da supressão (Costa, Carmichael, e Colizz 2016). Além disso Shumer, Nokoff e Spack (2016) ressaltam que é preconizado que seja feito acompanhamento psicológico (avaliando a evolução dos sintomas disfóricos e das características de funcionalidade geral) e médico (avaliando parâmetros de estágio da puberdade, massa corporal, densidade mineral óssea, altura, nível de cálcio e fósforo, bem como níveis de LH, FSH e estradiol/testosterona).

O uso de agonistas de GnRH nos adolescentes ainda é um assunto com poucos estudos longitudinais em longo prazo e possui alguns aspectos ainda obscuros acerca de seus efeitos adversos. Neste presente artigo, objetiva-se fazer uma análise sistemática da literatura presente acerca do assunto, visando compreender o funcionamento, as vantagens e desvantagens do uso de agonistas de GnRH para jovens transgênero.

METODOLOGIA

Fontes de dados

A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados Pubmed-Medline, Scielo e LILACS em 20/03/2023 para as seguintes palavras-chave: Criança; Adolescente; Jovem; Homem Transexual; Mulher Transexual; Disforia da Identidade de Gênero; Antagonista do Hormônio Liberador de Gonadotropina; Antagonista de GnRH; Supressores de puberdade; Bloqueadores de puberdade. Foram selecionados artigos de 2013 a 2023, em língua português, inglês e espanhol; entretanto, foram encontrados apenas artigos em português e inglês.

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca em inglês: (((((children) OR (child) OR (Adolescence) OR (Adolescent, Female) OR (Adolescent, Male) OR (Adolescents) OR (Adolescents, Female) OR (Adolescents, Male) OR (Female Adolescent) OR (Female Adolescents) OR (Male Adolescent) OR (Male Adolescents) OR (Teen) OR (Teenager) OR (Teenagers) OR (Teens) OR (Youth) OR (Youths)) AND ((Transgender Person) OR (Transgender) OR (Transgendered Persons) OR (Transgendered Person) OR (Transsexual Persons) OR (Transsexual Person) OR (Transexuals) OR (Transexual) OR (Gender Identity Disorder) OR (Gender Identity Disorders) OR (Gender Dysphoria))) AND ((Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist) OR (Puberty Blocker) OR (Puberty Blockers) OR (Puberty Suppression)))

Seleção e análise dos estudos (Figura 1):

Foram encontrados 195 nas bases de dados Pubmed-Medline e 15 nas bases de dados Scielo e LILACS, totalizando 210 artigos. Um artigo foi excluído por encontrar-se duplicado, restando, 209 artigos. Inicialmente, os títulos e resumos de todos os artigos encontrados foram analisados por dois pesquisadores através do Rayan®, de forma que as avaliações não sofressem interferências mútuas. As discrepâncias encontradas na avaliação dos artigos foram discutidas e resolvidas em um outro momento com os dois pesquisadores.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: o artigo tem como amostra crianças e/ou adolescentes; aborda sobre disforia de gênero; relata sobre o uso de supressor de puberdade (GnRHa); aborda as vantagens biológicas ou sociais do tratamento; abordar as desvantagens biológicas ou sociais do tratamento; aborda o funcionamento ou o fluxograma de tratamento da criança com disforia de gênero. Foi utilizado apenas um critério de exclusão, sendo excluídos artigos publicados antes de 2013. Posteriormente, foram feitas exclusões de todos os artigos que não se relacionavam com os objetivos da revisão.

Após essa triagem inicial, foram selecionados 65 artigos para leitura na íntegra. Após a leitura, 7 artigos foram excluídos pelas dificuldades que os pesquisadores tiveram de acessar os artigos por completo; e 18 artigos foram excluídos devido ao tema ou metodologia utilizada não se correlacionarem com os objetivos do trabalho. Ao final foram selecionados 40 artigos para análise.

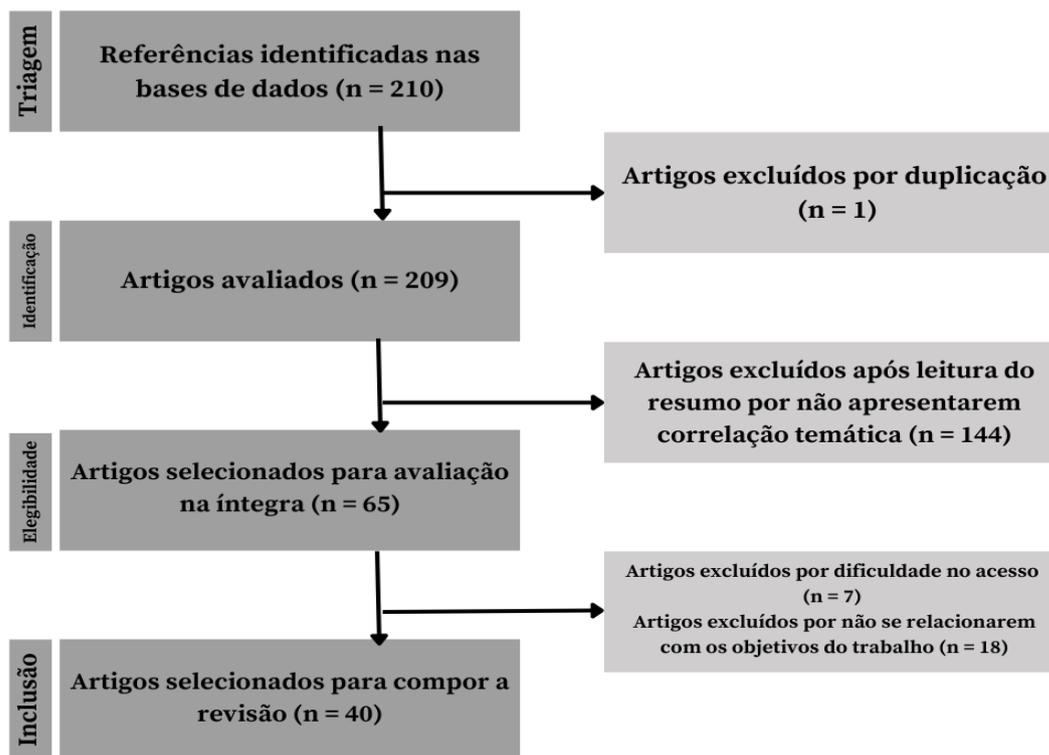


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos

As seguintes informações foram extraídas de cada estudo: tipo de estudo, número de participantes, objetivos, resultados principais, limitações e observações. Nesse contexto, devido à significativa heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, estratégias meta-analíticas não foram utilizadas para resumir os efeitos globais do tratamento avaliado.

Dentre os 40 estudos selecionados, 17 se caracterizavam como estudos clínicos não randomizados e 23 como revisões de literatura. Para avaliação adequada do qualidade metodológica dos 17 estudos clínicos não randomizados utilizou-se a Escala *Newcastle-Ottawa* (Tabela 1), a qual possui uma variável de pontuações para estudos caso-controle e outra para estudos de coorte. Desse modo, os 17 estudos foram divididos em: 5 estudos caso controle e 12 estudos coorte.

Tabela I - Qualidade metodológica dos estudos clínicos não randomizados pela Escala de *Newcastle-Ottawa*:

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE <i>NEWCASTLE – OTTAWA</i> ESTUDOS DE CASO CONTROLE										
Estudo	Seleção			Comparação		Resultado/ Desfecho			Total (9/9)	
	Definição de caso	Representatividade dos casos	Seleção de controles	Definição de controles	Fator principal	Fator adicional	Verificação de exposição	Mesmo método de verificação para casos e controles		Taxa de não resposta
[15] STAPHORSIUS, Annemieke S. et al	★	★	★	★	★	0	★	★	0	7/9
[20] JENSEN, Rachel K. et al	★	★	0	0	★	★	★	0	0	5/9
[22] PERL, Liat et al	★	★	0	0	★	★	★	0	0	5/9
[23] TORDOFF, Diana M. et al	★	0	★	★	★	0	★	★	★	8/9
[25] NAVABI, Behdad et al	★	★	0	0	★	★	★	0	0	5/9

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE <i>NEWCASTLE - OTTAWA</i> ESTUDOS DE COORTE										
Estudo	Seleção				Comparação dos coortes		Resultado/Desfecho			Total (9/9)
	Representatividade adequada do grupo exposto	Seleção do grupo não exposto	Confiança na aferição da exposição	Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente	Fator principal	Fator adicional	Aferição adequada do desfecho	Segmento longo suficiente para desenvolvimento do evento	Perdas de <i>follow-up</i> < 10%	

	no início do estudo									
[13] MEJIA-OTERO, Juan Diego et al	★	★	★	★	★	0	★	★	0	7/9
[16] VAN DE GRIFT, Tim C. et al	★	★	★	★	★	0	★	★	★	8/9
[17] ARNOLDUSSEN, Marijn et al	★	0	★	★	★	★	★	★	★	8/9
[18] SCHAGEN, Sebastian EE et al	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9/9
[19] ACHILLE, Christal et al	★	0	★	★	★	0	★	0	0	5/9
[21] DE VRIES, Annelou LC et al	★	0	★	★	★	★	★	★	0	7/9
[24] VAN DER MIESEN, Anna IR et al	★	★	★	★	★	0	★	0	★	7/9
[26] LEE, Janet Y. et al	★	0	★	★	★	★	0	★	★	7/9
[27] MARWA, Albara et al	★	0	★	★	★	★	★	★	★	8/9
[28] VLOT, Mariska C. et al	★	0	★	★	★	★	★	★	0	7/9
[29] COSTA, Rosalia et al	★	★	★	★	★	0	★	★	0	7/9

Essa escala pontua os estudos por um “sistema estrelar”, em que três grandes fatores são analisados: a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade dos grupos e a determinação da exposição/resultado de interesse para os estudos. Os estudos com pontuação superior a 5 foram utilizados neste estudo.

RESULTADOS

Impacto na pressão arterial sistêmica

Dentro da análise de literatura realizada no estudo, foi encontrado apenas um artigo que objetivava a análise dos perfis pressóricos de jovens transgênero em uso de agonistas de GnRH.

O estudo de PERL *et al.* (2020) objetivou realizar uma análise da pressão arterial de adolescentes transgênero masculinos durante o tratamento com agonistas de GnRH e após adicionar testosterona (durante a terapia hormonal cruzada). Assim, foi feita uma análise retrospectiva dos dados de 15 pacientes transgênero masculinos, evidenciando que, antes do uso de agonistas de GnRH, os percentis de pressão arterial sistólica e diastólica eram, em média, respectivamente, 71 (\pm 19) e 56 (\pm 26). Durante o uso dos agonistas de GnRH, os percentis de pressão arterial sistólica não se alteraram significativamente, mas os percentis de pressão arterial diastólica subiram para uma média de 74 (\pm 9).

Após o uso da testosterona, na etapa da terapia hormonal cruzada, esse percentil reduziu para uma média de 56 (\pm 17), ou seja, retornando ao seu normal antes da supressão de puberdade. Importante citar que, mesmo com os aumentos na pressão arterial diastólica, nenhum dos pacientes alcançou índices pressóricos que preencham critérios diagnósticos para hipertensão arterial sistêmica (Perl; Segev-Becker; Israelita; Elkon-Tamir; Oren, 2020).

O monitoramento da pressão arterial durante o uso desse fármaco é uma recomendação preconizada pela *Endocrine Society Clinical Practice Guidelines*. Essa recomendação possui embasamento em alguns casos reportados de hipertensão arterial sistêmica em mulheres cisgênero que estavam em uso de agonistas de GnRH para puberdade precoce.

Impacto na composição corporal

Uma das principais preocupações de Telfer, Tollit, Pace e Pang 2018; Mahfouda, Moore, Siafarikas, Zepf, Lin, 2017; Marwa, Misra, Lopez, 2022, é com relação ao uso crônico dos bloqueadores de puberdade e o seu impacto na densidade mineral óssea dos pacientes, já que o

pico de acúmulo ósseo ocorre durante a adolescência, através do aumento puberal de esteroides sexuais e fator de crescimento semelhante à insulina. Portanto, Tordoff *et al.* 2022 cita que o uso prolongado dos bloqueadores de puberdade causam alteração da composição corporal por deposição de gordura, diminuição da renovação óssea e, conseqüentemente, uma diminuição da densidade mineral óssea. Esses efeitos podem gerar o risco de fraturas ósseas e o desenvolvimento de osteoporose posteriormente na vida desses pacientes.

Nesse contexto, acredita-se que o início da terapia afirmativa promova um aumento da densidade mineral óssea, mas as alterações geradas pelo bloqueio da puberdade anterior a essa terapia faz com que a DMO não seja completamente restaurada, mesmo com o uso de esteroides sexuais no seguimento. Durante a seleção dos artigos, foram encontrados cinco estudos que abordaram os efeitos do uso de agonistas de GnRH na densidade mineral óssea a curto ou a longo prazo. Nesse sentido, o estudo retrospectivo de Navabi, Tang, Khatchadourian, e Lawson (2021) realizou o acompanhamento de 198 jovens com DG em supressão de puberdade.

A análise da densidade mineral óssea por área foi realizada através da análise da espinha lombar e do quadril esquerdo total. No estudo, o GnRH em monoterapia em jovens trans esteve associado com a redução da DMO na coluna lombar, no quadril e no corpo total menos cabeça pela avaliação do aBDM z score (área bone mineral density).

Ademais, pela análise dos parâmetros antropométricos dos pacientes, constatou-se que o uso de GnRHA não altera o IMC, mas possui associação com aumento da taxa de gordura corporal e redução da massa magra em mulheres trans. Esse achado também entrou em concordância com o estudo de Schagen *et al.* (2016) que analisou o uso da medicação em 116 crianças e adolescentes transexuais (49 meninas trans e 67 meninos trans) e após a avaliação antropométrica obrigatória realizada durante o tratamento, foi constatado que o IMC dos pacientes não mudou significativamente.

Já um outro estudo de coorte observacional, realizado por Lee *et al.* (2020) avaliou os escores de DMO em 63 adolescentes trans no início do bloqueio de puberdade, utilizando escores Z para área e volume de DMO por análise densitométrica e com tomografia computadorizada da coluna lombar, quadril e cabeça do osso femoral. Dessa forma, o estudo mostrou que adolescentes transexuais do sexo feminino (homens ao nascer) possuem uma DMO abaixo da média para o sexo masculino e um menor escore Z quando comparado com homens trans. Um escore Z de DMO abaixo de 2 foi observado em 30% das mulheres trans e 13% dos homens trans, demonstrando a

redução da DMO associada ao uso da medicação, quando comparada com os padrões para sexo transicionado e idade.

Além disso, o estudo comprovou que a ingestão diária de cálcio de todos os jovens estava abaixo do ideal - média de 615 g sendo que o recomendado é 1300 g por dia. A deficiência de vitamina D foi encontrada em cerca de 15% dos participantes de ambos os sexos. Os homens trans apresentam um escore de atividade física muito maior que as mulheres trans. Todos esses fatores podem estar associados com a redução da DMO nesses pacientes, além da terapia supressora.

Nesse contexto, o estudo de coorte retrospectivo de Marwa, Misra e Lopez (2022) muito parecido com o estudo anterior, contou com 119 pacientes trans entre 9 e 18 anos de idade, avaliou os principais determinantes da saúde óssea antes e após iniciar o tratamento de bloqueio da puberdade com GnRHA. O estudo realizou a análise dos escores de IMC e dosagens de vitamina D, associada com a análise da densidade mineral óssea por análises por densitometria óssea.

Dessa maneira, o escore Z de IMC e os níveis vitamina D foram os principais determinantes para a DMO da coluna espinhal. Ademais, foi constatado que adolescentes transexuais do sexo feminino (homens ao nascer) possuem uma DMO abaixo da média para o sexo masculino e menor quando comparado com homens trans. O estudo ainda apresenta duas possíveis explicações para essa alteração: menores escores de IMC ou menor realização de atividade física por esses pacientes. A deficiência de vitamina D foi encontrada em cerca de um terço dos participantes de ambos os sexos, contribuindo para a redução da DMO nesses pacientes.

Ademais, o estudo de coorte retrospectivo de Jensen *et al* (2017), seguindo a linha dos demais, também investigaram o curso de três marcadores de turnover em relação à densidade mineral óssea, em adolescentes transexuais durante a supressão gonadal e durante a terapia afirmativa, sendo 28 homens trans e 42 mulheres trans que participaram do estudo, divididos em dois grupos de acordo com a idade: mais jovens e mais velho.

A supressão da puberdade pelo GnRHa diminui a renovação óssea, como evidenciado por uma diminuição de peptídeo procolágeno tipo 1 (P1NP) e 1CTP em adolescentes transexuais, que são marcadores da renovação óssea. Esta diminuição na renovação óssea durante o tratamento com GnRHa coincide com a diminuição dos escores Z da densidade mineral óssea aparente predominantemente da coluna lombar em mulheres trans jovens.

Os marcadores da renovação óssea diminuíram ainda mais após 24 meses de terapia afirmativa, exceto para os homens trans mais velhos, enquanto a terapia afirmativa para mulheres trans resultou em um aumento nos escores Z da DMO, especialmente na coluna lombar. Os

escores Z da DMO não atingiram os níveis basais após 24 meses de terapia afirmativa e o curso dos marcadores de renovação óssea não se reflete diretamente nas alterações dos escores Z da DMO em adolescentes transgêneros. Nesse sentido, cabe ressaltar que estudos relacionados com o uso a longo prazo dessa medicação com esses pacientes ainda são muito escassos, dificultando a análise dos médicos sobre os efeitos que essa terapêutica por mais anos pode ter para os pacientes.

Impacto na saúde psíquica e na ideação suicida

Um ponto extremamente importante quando se aborda a saúde de jovens transgênero é a saúde mental. Isso porque as comorbidades psiquiátricas persistem como uma grande preocupação na população trans, já que ansiedade, distúrbios alimentares, depressão, automutilação e ideação de auto extermínio são condições com uma maior prevalência nesse grupo do que em comparação com a população geral (Fuss, Auer e Briken, 2015). Nos adolescentes com DG, uma grande vantagem da supressão de puberdade com os agonistas de GnRH é o seu potencial em melhorar a saúde mental e reduzir pensamentos suicidas (Lee *et al.* 2023).

Portanto, a conduta observacional (que envolve adiar as terapias com agonista de GnRH e observar se a disforia persiste) possui mais potencial de gerar danos (como depressão e suicídio) do que a conduta de uso de supressores de puberdade (Klein; Rafferty; Schvey, 2022).

O estudo observacional longitudinal de Costa *et al.* (2015) objetivou analisar o funcionamento global dos pacientes transgênero após suporte psicológico e supressão de puberdade. Nesse estudo, foram acompanhados 35 pacientes que realizaram supressão de puberdade associada a suporte psicológico e 36 pacientes que realizaram apenas o suporte psicológico isolado. O resultado mostrou que, apesar de o suporte psicológico promover melhora no funcionamento psíquico dos jovens transgênero, quando ele é associado à supressão de puberdade as melhorias de funcionamento global são mais acentuadas à longo prazo.

O estudo transversal de van der Van der Miesen, Steensma, Vries, Bos, e Popma, (2020), cujo objetivo foi comparar os sintomas emocionais em três grupos distintos: adolescentes com DG que não iniciaram a supressão de puberdade, adolescentes com DG que estão em vigência de supressão de puberdade e adolescentes cisgênero da população geral.

Foi observado que os adolescentes com DG que não iniciaram o tratamento possuem uma maior prevalência de problemas de comportamento emocional (como internalização de problemas, depressão, automutilação e ideação suicida). Em contrapartida, os adolescentes com DG em uso

de supressores de puberdade apresentaram menos problemas emocionais, com um nível de saúde mental semelhante aos jovens cisgênero da população geral (Van der Miesen, Steensma, Vries, Bos, e Popma, 2020).

Ademais, o estudo observacional de coorte prospectivo de Tordoff et al. (2022) analisou as variáveis de depressão, ansiedade generalizada e ideação suicida em jovens transgênero de 4 grupos diferentes: os que receberam apenas supressão de puberdade, os que receberam supressão de puberdade e terapia hormonal cruzada, os que receberam apenas terapia hormonal cruzada e os que não receberam nenhuma das duas medidas terapêuticas.

Constatou-se que a supressão de puberdade para jovens trans promove melhora na satisfação corporal e na funcionalidade psicológica, com redução dos sintomas depressivos, ansiosos e suicidas após cerca de 1 ano de uso. O estudo prospectivo observacional de De Vrie, McGuire, Steensma, Wagenaar, Doreleijers, (2014) abordou 55 indivíduos transgênero em três etapas diferentes: antes de iniciar a supressão de puberdade, logo antes de iniciar a terapia hormonal cruzada e após cerca de 1 ano da cirurgia de redesignação sexual. Os resultados evidenciaram que a supressão de puberdade promove uma melhoria no funcionamento global e no bem estar geral, mas não elimina a disforia de gênero ou as dificuldades com imagem corporal (esses fatores são resolvidos apenas após as terapias de readequação sexual).

Achille et al. (2020) realizou um estudo observacional longitudinal que observou como a associação de intervenções endocrinológicas para jovens trans (supressão de puberdade e posterior terapia hormonal cruzada) interfere na depressão e na qualidade de vida dessa população. Revelou-se uma redução na ansiedade e depressão, bem como um aumento da qualidade de vida com essas medidas terapêuticas. Com relação a supressão de puberdade isoladamente, percebeu-se um benefício maior no quesito psíquico das jovens transgênero femininas (sexo biológico masculino) em comparação com os jovens trans masculinos.

Impacto no sistema urogenital e nas mamas

Um dos maiores intuitos para o uso dos bloqueadores de puberdade no tratamento de crianças transexuais com disforia de gênero é a interrupção do desenvolvimento de características sexuais secundárias. Dessa forma, no sistema urogenital, o uso de GnRHA impede o crescimento do pênis e dos testículos nos indivíduos denominados homens ao nascer; e das mamas e dos ovários nos indivíduos denominados mulheres ao nascer; além de impedir o desenvolvimento de pêlos pubianos em ambos os sexos.

Nesse sentido, Van de Grift et al 2020 analisou através de um estudo retrospectivo com 3 grupos de coorte as abordagens cirúrgicas nas cirurgias reafirmação sexual em indivíduos que iniciaram supressão puberal em Tunner 2/3, em Tunner 4/5 e sem supressão puberal. O estudo apresentou um total de 300 participantes: 43 iniciaram a supressão de puberdade em Tunner 2/3; 157 iniciaram a puberdade em Tunner 4/5; e 100 não fizeram supressão de puberdade.

Após a análise dos dados coletados anteriormente ao tratamento supressor, durante o tratamento e após as cirurgias, ficou evidente que existem importantes diferenças nas cirurgias de afirmação sexual de acordo com as variáveis dos grupos do estudo. Ademais, para homens trans, quanto mais cedo ocorre o início da supressão puberal, mais provável de necessitarem de uma cirurgia menos invasiva para remoção dos seios (ou nenhuma cirurgia).

Já quando foram analisadas as intervenções em mulheres trans, quanto mais cedo se inicia a supressão, menor é o desenvolvimento peniano, resultando em um conjunto de tecido menor, que pode ser insuficiente para a realização de uma vaginoplastia. Dessa forma, as pacientes acabam precisando de uma operação mais invasiva, utilizando tecido intestinal, como uma forma de garantir um melhor resultado da cirurgia.

O estudo observacional longitudinal de Schagen *et al.* (2016), com 49 meninas trans e 67 meninos trans, avaliou a eficácia e a segurança do GnRHA na supressão de puberdade nos adolescentes com DG. No estudo, foi constatado a redução do volume testicular em 43 das 49 meninas trans avaliadas. Além disso, quatro meninos trans que iniciaram o tratamento em estágio de Tanner 2 apresentaram uma regressão para Tanner 1. Entretanto, o estudo não fez análise desses aspectos a longo prazo e seus possíveis efeitos nas necessidades de cirurgias de afirmação de gênero.

Ademais, Jensen *et al.* (2019, em seu estudo retrospectivo com 85 pacientes (62 homens trans e 23 mulheres trans), avaliou a eficácia e a interação do GnRHA com a terapia hormonal cruzada. Nesse contexto, foi constatado que tanto os homens, como as mulheres trans em uso de GnRHA precisaram do uso de doses menores dos hormônios de afirmação sexual em comparação aos indivíduos que não fizeram o uso de GnRHA.

Impacto na fertilidade

Outra preocupação importante dos médicos que atendem crianças trans que solicitam e iniciam a supressão de puberdade é com relação a fertilidade. Como relatado anteriormente, o uso

dos bloqueadores de puberdade afeta o desenvolvimento das gônadas, impedindo o crescimento testicular e ovariano. Nesse contexto, é evidente que a criança que começa o tratamento com GnRHA no estágio TUNNER 2 e continua o tratamento com a terapia hormonal cruzada, como é o preconizado pelas diretrizes de tratamento das crianças com disforia de gênero, nunca passará pela espermatogênese e pela menarca, apresentando uma grande imaturidade para o desenvolvimento de gametas (Shumer; Nokoff; Spack, 2016).

Dessa maneira, o aconselhamento dos pacientes sobre a fertilidade deve ser realizado antes e durante o tratamento, pois caso o paciente mude de ideia quanto a vontade de ter filhos no futuro, as possibilidades para preservar a fertilidade do paciente devem ser consideradas e pensadas em um conjunto entre o médico, a família e o paciente. Entretanto, na busca realizada, não foram encontrados nenhum estudo clínico que abordasse diretamente a fertilidade dos pacientes analisados, provavelmente devido à idade dos pacientes que utilizam da medicação no contexto da disforia de gênero.

Impacto no funcionamento cognitivo

No contexto da literatura atual, existem receios relatados acerca do impacto da supressão de puberdade no neurodesenvolvimento. Com isso, na busca por artigos nas bases de dados, foram encontrados dois estudos clínicos cujos objetivos eram analisar a inteligência, as conquistas educacionais e os padrões de ativação cerebral nessa população após terapia de supressão de puberdade.

O estudo observacional longitudinal de Arnoldussen; Hooijman; Kreukels; Vries (2022) acessou 72 adolescentes transgênero no início e após o tratamento com os agonistas de GnRH, comparando seus resultados com os de 47 indivíduos de um grupo controle com as mesmas características epidemiológicas. Constatou-se o aumento do QI e as conquistas educacionais após o tratamento da população estudada estão similares e equiparadas à população geral. Inclusive, houveram muitos casos em que o desempenho dos indivíduos estudados foi superior ao da população geral, isso provavelmente pelo fato de eles serem positivamente incentivados por uma rede de apoio profissional com psicólogos.

O estudo de coorte de Staphorsius *at al.* 2015 objetivou comparar os desempenhos na “tarefa da torre de Londres” (que avalia a capacidade cognitiva de planejamento) e os padrões de ativação cerebral dos indivíduos em uso de GnRHA com os indivíduos que não usam a medicação.

O estudo concluiu que não houve relação deletéria entre o uso dos supressores de puberdade e o desenvolvimento de QI e ativações cerebrais.

DISCUSSÃO

A maioria dos 40 estudos avaliados concordam que a supressão da puberdade com agonistas do hormônio GnRH se apresenta como uma abordagem adequada da disforia de gênero em jovens e adolescentes, sendo mais eficiente quando os pacientes a iniciam nos estágios adequados (Shumer, Nokoff, Spack, 2016; Rew, Young, Monge, e Bogucka 2021; Mahfouda, Moore, Sifarikas, Zepf; Lin, 2017; Van de Grift *et al* 2020; Schagen *at al.* 2016).

Dessa maneira, os pacientes atendidos que iniciam o tratamento apresentam uma importante redução dos sintomas disfóricos, que antes eram associados ao aparecimento das características sexuais secundárias, já que essas características são atrasadas pelo bloqueio da puberdade. Com isso, foi apontado pela maioria dos estudos analisados, que o uso de agonistas do GnRH nessa população também contribui com a melhora dos sintomas depressivos, ansiosos e suicidas associados à disforia de gênero, porém essas análises ainda sofrem com a falta de dados estatísticos robustos para a sua comprovação definitiva, (Costa *at al* 2015).

Ademais, também foi evidenciado por vários estudos, que a terapêutica utilizada, apesar de reduzir os sintomas de sofrimento, não reduz diretamente a disforia de gênero, já que não se caracteriza como um tratamento endócrino de afirmação para o sexo de identificação. Dessa forma, o tratamento de escolha recomendado por guidelines de diferentes países Moral-Martos *at al.* 2022; Telfer, Tollit, Pace e Pang 2018; e Tordoff *at al.* 2022 sugerem o bloqueio de puberdade até os 16 anos, seguido do uso de terapia hormonal de afirmação, com o uso de hormônios femininos para mulheres trans e o uso de hormônios masculinos para homens trans. Entretanto, como o estudo foi estruturado mantendo o foco na terapia de bloqueio puberal, esses assuntos não foram analisados com profundidade pelos pesquisadores e, por isso, não foram abordados neste artigo.

Para Rew, Young, Monge, e Bogucka, (2021) os principais efeitos colaterais relacionados com o uso da medicação são: náuseas, alterações de humor, perda de peso, ondas de calor, fadiga e cefaleia. Segundo (Schagen *at al.* 2016) não foram relatados casos de nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. Além disso, foi relatado um aumento na pressão arterial diastólica dos pacientes durante o uso dessa medicação, evidenciando a necessidade da monitorização da PA durante o uso da terapêutica.

Um dos principais efeitos negativos dessa terapêutica está associado com a redução da densidade mineral óssea, que foi evidenciada por vários autores como Vlot *et al.* (2017); e Marwa, Misra, Lopez, (2022) e aumenta o risco de fraturas ósseas e o desenvolvimento de osteoporose na vida adulta dos pacientes que realizam o bloqueio da puberdade (Mahfouda; Moore; Siafarikas; Zepf; Lin, 2017).

.Os estudos também relatam que a redução da densidade mineral óssea pode estar diretamente relacionada com pequenas alterações no IMC, que se associam a um aumento da gordura corporal e redução da massa magra desses pacientes. Nesse contexto, a baixa ingestão de cálcio, a deficiência de vitamina D, e a pouca realização de atividade física que geralmente estão presentes nesses pacientes também podem contribuir tanto para a redução na DMO, quanto para a ocorrência de fraturas e osteoporose. (Marwa, Misra, Lopez, 2022; Lee *et al* 2020)

Outrossim, devido ao bloqueio do desenvolvimento das características sexuais secundárias e do eixo hipófise-hipotálamo-gônadas, a supressão da puberdade em pacientes pediátricos está relacionada com a necessidade de doses menores para a posterior terapia hormonal de afirmação, Além de ser relacionada com a menor ocorrência de efeito colaterais pela terapia hormonal (Jensen *et al.* 2019).

Além disso, a supressão está relacionada com a realização de cirurgias menos invasivas para homens trans, uma vez que a redução do tecido mamário é muito positiva para essa população. Entretanto, no caso das mulheres trans, a supressão de puberdade se mostra um fator complicador para a cirurgia de afirmação, uma vez que a vaginoplastia geralmente é realizada aproveitando o tecido peniano, que fica reduzido após a supressão de puberdade, fazendo com que essas pacientes necessitem de cirurgias mais invasivas (Jensen *et al.* 2019; Mahfouda, Moore, Siafarikas, Zepf, Lin, 2017; Van de Grift *et al* 2020; Mejia-Otero, White, Lopez. 2021).

Também é importante ressaltar que a supressão de puberdade está relacionada com uma redução da fertilidade desses pacientes, já que ela afeta eixo hormonal e para a produção de gametas, porém, os dados a respeito da fertilidade nessa população são muito escassos, necessitando de mais estudos para uma avaliação mais assertiva, (Shumer, Nokoff, Spack, 2016).

Por fim, uma das principais dúvidas que acompanham o uso dessa terapêutica em crianças com DG é o possível efeito negativo do bloqueio da puberdade no desenvolvimento cognitivo dos pacientes pediátricos. Nesse contexto, a puberdade é uma etapa extremamente importante para o desenvolvimento e maturação do sistema neurológico dos pacientes. Dessa forma, através do resultado dos poucos estudos analisados não foi apresentada uma relação direta entre o uso de

bloqueadores de puberdade e as variações no QI ou funcionalidade dos pacientes. Entretanto, a quantidade escassa de estudos sobre o assunto e as pequenas amostras analisadas impedem que seja feita uma proposição definitiva sobre o efeito dessa medicação na cognição desses pacientes, necessitando de estudos mais robustos que avaliem as variáveis relatadas (Staphorsius et al. 2015; Arnoldussen; Hooijman; Kreukels; Vries, 2022).

CONCLUSÃO

A supressão de puberdade para adolescentes com DG é uma ferramenta terapêutica que apresenta uma boa redução do sofrimento associado à condição, por inibir o eixo hipotálamo-hipófise-gônada ao nível central, impedindo o surgimento das características sexuais secundárias, as quais acarretam malefícios, principalmente psíquicos, para jovens com DG. Portanto, têm-se que essa abordagem terapêutica apresenta uma grande melhora na saúde mental desses indivíduos, associada a uma redução na ansiedade generalizada, na depressão, nos comportamentos de automutilação e na ideação suicida.

Ademais, o uso de agonistas de GnRH leva à necessidade de menores doses hormonais na posterior terapia hormonal cruzada, que geralmente é seguida pela maioria dos pacientes, caracterizada como o tratamento de afirmação para o gênero de identificação, apresentando menores probabilidades de ocorrência de efeitos adversos nesses pacientes. Além disso, as principais desvantagens do uso da medicação analisada são: a redução na densidade mineral óssea, a diminuição no crescimento estatural e o impacto na cirurgia de afirmação sexual de mulheres trans, que acabam necessitando de uma abordagem mais invasiva.

Dessa maneira, a imagem corporal e a funcionalidade desses pacientes pode ser afetada, porém, ainda não existem dados estatísticos consideráveis sobre o impacto negativo do uso dessa medicação em crianças e adolescentes com DG. Portanto, mesmo havendo pontos negativos, conclui-se que a abordagem de adolescentes trans com agonistas de GnRH possui maiores benefícios do que a conduta observacional, sendo sempre necessária a avaliação individual e seriada dos pacientes pelo médico que realiza o acompanhamento durante o tratamento para a avaliação adequada dos efeitos da medicação. Além disso, todos os riscos e benefícios da terapêutica devem ser esclarecidos e discutidos com o paciente e com seus responsáveis.

LIMITAÇÕES

No presente estudo, observam-se limitações inerentes à metodologia de uma revisão sistemática de múltiplos métodos, uma vez que na literatura científica não existe, até a data da realização do estudo, estudos clínicos randomizados que abordem o uso dos agonistas de GnRH na população pediátrica com DG. Por este motivo, não foi possível realizar análises estatísticas consideráveis ou metanálise dos dados avaliados, já que os estudos apresentam uma grande diversidade metodológica.

Associados a isso, foi avaliado pelos pesquisadores uma quantidade muito pequena de participantes nas amostras dos estudos clínico avaliados, o que também pode se caracterizar como uma limitação das análises realizadas. Por fim, os dados sobre o uso de GnRHa em grande parte dos estudos estavam relacionados com a terapia de afirmação sexual, dificultando a análise direcionada apenas para a terapia de supressão da puberdade e seus efeitos nos pacientes pediátricos com DG.

REFERÊNCIAS

Achille C, Taggart T, Eaton NR, Osipoff J, Tafuri K, Lane A, & Wilson TA. Impacto longitudinal da intervenção endócrina de afirmação de gênero na saúde mental e no bem-estar de jovens trans: resultados preliminares. *Jornal Internacional de Endocrinologia Pediátrica*; 2020; 1-5. <https://doi.org/10.1186/s13633-020-00078-2>

Arnoldussen M, Hooijman EC, Kreukels BP e de Vries AL. Associação entre QI pré-tratamento e desempenho educacional após tratamento de afirmação de gênero, incluindo supressão da puberdade em adolescentes trans. *Psicologia clínica infantil e psiquiatria*; 2022; 27 (4): 1069-1076. <https://doi.org/10.1177/13591045221091652>

Biggs M. O protocolo holandês para transexuais juvenis: origens e evidências. *Jornal de terapia sexual e conjugal*; 2023; 49 (4): 348-368. DOI: [10.1080/0092623X.2022.2121238](https://doi.org/10.1080/0092623X.2022.2121238)

Costa R, Carmichael P, & Colizzi M. To treat or not to treat: puberty suppression in childhood-onset gender dysphoria. *Nature Reviews Urology*; 2016; 13 (8): 456-462.

DOI:10.1038/nrurol.2016.128.

Costa R, Dunsford M, Skagerberg E, Holt V, Carmichael P, & Colizzi M. Apoio psicológico, supressão da puberdade e funcionamento psicossocial em adolescentes com disforia de gênero. *A revista de medicina sexual*; 2015. 12 (11): 2206-2214. DOI: [10.1111/jsm.13034](https://doi.org/10.1111/jsm.13034)

De Psiquiatria A A. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5; Editora Artmed; 2014; 5. <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>

De Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar EC, Doreleijers TA e Cohen-Kettenis PT. Resultado psicológico de adultos jovens após supressão da puberdade e redesignação de gênero. *Pediatria*; 2014; 134 (4): 696-704. DOI: [10.1111/j.1743-6109.2010.01943.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01943.x)

Fuss J, Auer MK e Briken P. Disforia de gênero em crianças e adolescentes: uma revisão de pesquisas recentes. *Opinião atual em psiquiatria*; 2015; 28 (6): 430-434. DOI: [10.1097/YCO.000000000000203](https://doi.org/10.1097/YCO.000000000000203)

Giovanardi G. Ganhar tempo ou interromper o desenvolvimento? O dilema da administração de bloqueadores hormonais em crianças e adolescentes trans. *Revista Biomédica do Porto*; 2017; 2 (5): 153-156. DOI: [10.1016/j.pbj.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.06.001)

Jensen RK, Jensen JK, Simons LK, Chen D, Rosoklija I, & Finlayson CA. Efeito do tratamento concomitante com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina na dose e nos efeitos colaterais da terapia hormonal de afirmação de gênero em pacientes transexuais adolescentes. *Saúde transgênero*; 2019; 4 (1): 300-303. doi: [10.1089/trgh.2018.0061](https://doi.org/10.1089/trgh.2018.0061)

Klein DA, Rafferty JR e Schvey NA. Supressão da puberdade em adolescentes transgêneros e com diversidade de gênero: cuidado oportuno para resultados ideais. *Saúde Transgênero*; 2022; 7 (3): 185-188. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-258>

Lee JY, Finlayson C, Olson-Kennedy J, Garofalo R, Chan YM, Glidden DV, & Rosenthal SM. Baixa densidade mineral óssea em jovens transgêneros/diversos gêneros no início da puberdade: resultados do estudo sobre cuidados com jovens trans. *Jornal da Sociedade Endócrina*; 2020; 4 (9), bvaa065. DOI: [10.1210/jendso/bvaa065](https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa065)

Lee WG, Butler G, Carmichael P, Rashid T, Yasmin E, Morley R, Sangster P. Considerações urológicas e ginecológicas para o uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas em adolescentes transexuais e não binários: uma revisão narrativa. *Foco Urológico Europeu*; 2023; 9 (1): 35-41. DOI: [10.1016/j.euf.2022.11.002](https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.11.002)

Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Zepf FD e Lin A. Supressão da puberdade em crianças e adolescentes transexuais. *The Lancet Diabetes e Endocrinologia*; 2017; 5 (10): 816-826. DOI: [10.1016/S2213-8587\(17\)30099-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30099-2)

Marwa A, Misra M, & Lopez X. Determinants of bone mineral density in transgender youth. *Transgender Health*; 2022; 7(3): 213-218. DOI: [10.1089/trgh.2020.0111](https://doi.org/10.1089/trgh.2020.0111)

Mejia-Otero JD, White P, & Lopez X. Eficácia da supressão da puberdade com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas em jovens trans. *Saúde Transgênero*; 2021; 6 (1): 31-35. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-258>

Moral-Martos A, Guerrero-Fernández J, Gómez-Balaguer M, Echevarría IR, Campos-Martorell A, Chueca-Guindulain MJ, & Fernández DY. Clinical practice guidelines for transsexual, transgender and gender diverse minors. *Anales de Pediatría (English Edition)*; 2022; 96 (4): 349-e1. DOI: [10.1016/j.anpede.2022.02.002](https://doi.org/10.1016/j.anpede.2022.02.002)

Navabi B, Tang K, Khatchadourian K, & Lawson ML. Supressão puberal, massa óssea e composição corporal em jovens com disforia de gênero. *Pediatria*; 2021; 148 (4). DOI: [10.1542/peds.2020-039339](https://doi.org/10.1542/peds.2020-039339)

Olson-Kennedy J, Chan YM, Garofalo R, Spack N, Chen D, Clark L, Rosenthal S. Impacto do tratamento médico precoce para jovens trans: protocolo para o estudo longitudinal e observacional de atendimento a jovens trans. *Protocolos de Pesquisa JMIR*; 2019; 8 (7): 14434. DOI: [10.2196/14434](https://doi.org/10.2196/14434)

Panagiotakopoulos L, Chulani V, Koyama A, Childress K, Forcier M, Grimsby G, & Greenberg K. O efeito da supressão da puberdade precoce nas opções de tratamento e resultados em pacientes transexuais. *Nature Reviews Urologia*; 2020; 17 (11): 626-636. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-258>

Perl L, Segev-Becker A, Israelita G, Elkon-Tamir E, & Oren A. Dinâmica da pressão arterial após supressão puberal com análogos do hormônio liberador de gonadotrofina seguido de tratamento com testosterona em adolescentes transexuais do sexo masculino: um estudo piloto. *Saúde LGBT*; 2020; 7 (6): 340-344. DOI: [10.1515/jpem-2021-0172](https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0172)

Rew L, Young CC, Monge M, & Bogucka R. Bloqueadores da puberdade para jovens transgêneros e com diversidade de gênero – uma revisão crítica da literatura. *Saúde Mental Infantil e Adolescente*, 2021; 26 (1): 3-14. DOI: [10.1111/camh.12437](https://doi.org/10.1111/camh.12437)

Schagen S E, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, & Hannema SE. Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. *The journal of sexual medicine*; 2016; 13 (7): 1125-1132. DOI: [10.1016/j.jsxm.2016.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.05.004)

Shumer D E, Nokoff N J, Spack N P. Advances In The Care Of Transgender Children And Adolescents. *Advances In Pediatrics*; 2016; 63 (1): 79-102. DOI: [10.1016/j.yapd.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.018)

Staphorsius AS, Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Burke SM, Schagen, SE, & Bakker J. Supressão da puberdade e funcionamento executivo: um estudo de fMRI em adolescentes com disforia de gênero. *Psiconeuroendocrinologia*; 2015; 56: 190-199. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2015.03.007](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.007)

Telfer MM, Tollit MA, Pace CC e Pang KC. Padrões australianos de cuidados e diretrizes de tratamento para crianças e adolescentes transgêneros e com diversidade de gênero. *Jornal Médico da Austrália*; 2018; 209 (3): 132-136. DOI: [10.5694/mja17.01044](https://doi.org/10.5694/mja17.01044)

Tordoff DM, Wanta JW, Collin A, Stepney C, Inwards-Breland DJ, & Ahrens K. Resultados de saúde mental em jovens transexuais e não binários que recebem cuidados de afirmação de gênero. *Rede JAMA aberta*; 2022; 5 (2): e220978-e220978. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.0978](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0978)

Van de Grift TC, van Gelder ZJ, Mullender MG, Steensma TD, de Vries AL, & Bouman MB. Momento da supressão da puberdade e opções cirúrgicas para jovens trans. *Pediatria*; 2020; 146 (5). DOI: [10.1542/peds.2019-3653](https://doi.org/10.1542/peds.2019-3653)

Van der Miesen AI, Steensma TD, de Vries AL, Bos H, & Popma A. Funcionamento psicológico em adolescentes transgêneros antes e depois de cuidados afirmativos de gênero, em comparação com pares cisgêneros da população geral. *Jornal de Saúde do Adolescente*; 2020; 66 (6): 699-704. DOI: [10.1016/j.jadohealth.2019.12.018](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.12.018)

Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, & Heijboer AC. Efeito da supressão puberal e da terapia hormonal sexual cruzada nos marcadores de remodelação óssea e na densidade mineral óssea aparente (BMAD) em adolescentes transexuais. *Ossos*; 2017; 95: 11-19. DOI: [10.1016/j.bone.2016.11.008](https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.008)