

Diferenciação sexual cerebral por neuroimagens em indivíduos transgêneros

Giancarlo Spizzirri¹

Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

RESUMO

Diversos estudos por neuroimagens constataram diferenças morfológicas cerebrais entre homens e mulheres cisgêneros. Cisgênero (cis) é o termo empregado para nomear as pessoas que não apresentam desconforto entre o sexo designado ao nascimento e o gênero com o qual se identificam. Está bem estabelecido que o volume total cerebral e da substância branca é maior nos homens cis do que nas mulheres cis, bem como que a proporção da substância cinzenta é maior nas mulheres cis. Determinadas regiões cerebrais da substância cinzenta também apresentam diferenças de volume entre os homens e mulheres cis, especialmente: o córtex insular, as estruturas límbicas, os gânglios da base, as regiões corticais relacionadas à linguagem e o cerebelo. Contudo, são escassos estudos que tenham contemplado diferenças morfológicas sexuais cerebrais em pessoas cuja identidade de gênero é diferente daquela que está associada ao sexo que lhes foi atribuído no nascimento, genericamente denominados indivíduos transgêneros (trans). As diferenças de volume da substância cinzenta em indivíduos trans constatadas em alguns estudos chamam a atenção para estruturas cerebrais relacionadas com a percepção corporal. Recentemente, um estudo identificou variações no volume da ínsula em dois grupos de mulheres trans (com e sem uso de hormônios), apontando que essa diferença pode ser uma característica dessas pessoas. Os estudos por neuroimagens reforçam a ideia de que a identidade de gênero dos indivíduos trans está associada a uma variação fisiológica humana.

PALAVRAS-CHAVE: Pessoas transgênero, imagem por ressonância magnética, diferenciação sexual, cérebro, disforia de gênero

INTRODUÇÃO

Cisgênero (cis) é o termo habitualmente empregado para designar as pessoas que não apresentam desconforto entre o sexo/gênero atribuído ao nascimento e o gênero com o qual se identificam. Inicialmente, aspectos morfológicos sobre as diferenças cerebrais entre homens e mulheres cisgêneros serão abordados.

Está bem estabelecido que o volume total cerebral é maior nos homens cis do que nas mulheres cis, bem como que a proporção da substância cinzenta é maior nas mulheres cis e da substância branca maior nos homens cis.¹ Recentemente foi publicada metanálise conduzida por Ruigrok e cols. sobre o dimorfismo sexual cerebral por meio de imagens de ressonância magnética cerebral (RM), utilizando a técnica da morfometria baseada no *voxel* (*voxel-based morphometry*, VBM),

¹Psiquiatra assistente do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Pesquisador do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria – LIM21 e doutor em Ciências pelo IPq-HC-FMUSP.

Editor responsável por esta seção:

Carmita Helena Najjar Abdo. Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP).

Endereço para correspondência:

R. Ovídio Pires de Campos, 785 — 4º andar — São Paulo (SP) — CEP 01060-970
Tel. (11) 2661-6982 — E-mail: giancki@uol.com.br

Fontes de fomento: não há. Conflito de interesse: não há.

Entrada: 7 de maio de 2018. Última modificação: 7 de maio de 2018. Aceite: 14 de maio de 2018.

que permite comparações estatísticas “voxel a voxel” de forma automatizada entre os grupos. A metanálise mostra que determinadas estruturas cerebrais da substância cinzenta apresentavam diferenças de volume e densidade entre mulheres e homens cis, em especial: a ínsula (região envolvida com a consciência humana), as estruturas límbicas (relacionadas à emoção, comportamento e motivação, entre outros), os gânglios da base (associados a diversas funções, incluindo controle de movimentos motores voluntários, aprendizagem e cognição), o tálamo (retransmissão sensorial e sinais motores para o córtex cerebral), as regiões corticais relacionadas à linguagem e o cerebelo (controle motor e funções cognitivas). Entretanto, somente quatro estudos foram elegíveis com dados da substância branca, o que tornou inviável a revisão metanalítica desse compartimento.² Estudos por RM pela técnica de tensores de difusão (*diffusion tensor imaging*, DTI), igualmente, mostram alterações no padrão da microestrutura dos feixes da substância branca entre homens e mulheres cis.^{3,4} Da mesma forma, constataram-se diferenças sexuais cerebrais pelo método que investiga alterações na espessura cortical por RM, e foram observadas diversas regiões com córtices aumentados,^{5,6} e com maior assimetria⁷ nas mulheres cis em comparação aos homens cis.

Contudo, estudos que tenham contemplado diferenças morfológicas sexuais cerebrais em pessoas cujas identidades de gênero são diferentes daquela que está associada ao sexo que lhes foi atribuído no nascimento, genericamente denominados indivíduos **transgêneros** (frequentemente reconhecidos como “pessoas trans”) são escassos.

OBJETIVO

Este manuscrito tem o objetivo de fornecer atualização sobre os estudos morfológicos por RM com indivíduos trans, bem como comentar sobre pesquisa realizada recentemente no Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) sobre o tema.

DIFERENCIAÇÃO SEXUAL CEREBRAL: ESTUDOS COM NEUROIMAGENS

Todos os estudos por imagens cerebrais com indivíduos transgêneros conduzidos até o momento, pelo que conhecemos, foram realizados com pessoas trans diagnosticadas com **disforia de gênero** segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-5). Os indivíduos trans com disforia de gênero se distinguem pela não conformidade com seu gênero e/ou sexo atribuído ao nascimento, assim como pelo sofrimento associado a essa

condição, acompanhado de comprometimento de outros aspectos da vida.⁸

Emory e cols.,⁹ em 1991, realizaram o primeiro estudo com indivíduos trans por meio de RM em região de interesse (*region of interest*, ROI), e constataram diferenças no corpo caloso nas mulheres trans (com sexo masculino designado ao nascimento e que se identificam com o gênero feminino, MTS) comparadas aos controles (homens e mulheres cis). Após alguns anos, outro estudo por RM em ROI verificou que a forma e o volume do corpo caloso das MTS estão mais próximos ao das mulheres cis, assim como o dos homens trans (com sexo feminino atribuído ao nascimento e que se identificam com gênero masculino, HTS) aos dos homens cis.¹⁰ Entretanto, esses resultados são questionáveis, uma vez que o método empregado na pesquisa não foi contraposto.

Outro estudo em ROI por RM investigou a influência da terapia com esteroides sexuais nos indivíduos trans. Evidenciou-se que, após quatro meses de TES, o volume cerebral diminuiu nas MTS para proporções relacionadas ao gênero feminino e o hipotálamo aumentou nos HTS,¹¹ demonstrando a ação dos esteroides sexuais na plasticidade cerebral.

Há três estudos por VBM que investigaram diferenças regionais de volume da substância cinzenta entre indivíduos trans adultos que não haviam iniciado a terapia com esteroides sexuais e controles (homens e mulheres cis). No primeiro, Luders e cols. identificaram o putâmen direito com maior volume da substância cinzenta nas MTS.¹² O segundo estudo, de Savic e Arver, não constatou essa associação nas MTS, porém verificou maior volume na ínsula direita, córtex frontal inferior e em uma área que abrangia o lobo temporal superior e o giro angular.¹³ No terceiro estudo, realizado por Simon e cols., foram incluídos MTS e HTS, e foi observado, nas pessoas trans em relação aos controles, aumento da substância cinzenta em regiões do cerebelo, giro angular e no lobo parietal inferior.¹⁴ Somente o segundo estudo, entre os citados, investigou a substância branca nas MTS, e não foram encontradas diferenças entre as MTS e os controles. Embora os achados relatados tenham sido heterogêneos até o momento, os estudos por VBM acima detectaram variações da substância cinzenta no giro angular, na ínsula e no putâmen das MTS. Essas regiões cerebrais foram postuladas como relevantes nas pessoas trans, por estarem relacionadas à rede neural da percepção corporal.^{13,14}

Assim como há poucos estudos por VBM com indivíduos trans, o mesmo ocorre para aqueles realizados por DTI. A anisotropia fracionada foi avaliada nos dois primeiros estudos por DTI que investigaram MTS e HTS, comparados a homens e mulheres cis. Diversos feixes da substância branca que apresentaram diferenças da anisotropia fracionada nas MTS e nos HTS estavam ao meio do caminho entre homens e mulheres cis. Ou seja, nas MTS e nos HTS eles estavam mais

próximos ao gênero com o qual os indivíduos trans se identificavam que ao sexo que lhes foi atribuído ao nascimento, constatações feitas em dois estudos por Rametti e cols.^{15,16}

Posteriormente, pelo mesmo método, foi avaliada a influência do tratamento com testosterona em um grupo de HTS, que havia participado do estudo anterior de Rametti e cols.,¹⁶ e houve incremento da anisotropia fracionada em feixes da substância branca que mostravam diferenças *a priori*.¹⁷ Mais recentemente, Kranz e cols. investigaram as MTS, os HTS e homens e mulheres cis. Não foram observadas diferenças na anisotropia fracionada entre os grupos, porém verificou-se que a difusividade média era maior nas mulheres cis e menor nos homens cis, e entre as MTS e os HTS, comportava-se na seguinte sequência: mulheres cis > HTS > MTS > homens cis.¹⁸

As diferenças na espessura cortical foram investigadas em três estudos com indivíduos trans. O primeiro verificou que as diferenças observadas na espessura cortical das MTS as aproximavam ao gênero com o qual se identificavam.¹⁹ Do mesmo modo, o segundo estudo observou sinais de “masculinização” em estruturas subcorticais nos HTS, enquanto as MTS apresentaram sinais de “feminização” da espessura cortical em regiões corticais.²⁰ O terceiro avaliou a influência da terapia com esteroides sexuais. Constatou-se incremento da espessura cortical em regiões do córtex posterior com a testosterona nos HTS; nas MTS, os antiandrogênicos foram associados à redução da espessura cortical e de estruturas subcorticais (hipotálamo e globo pálido).²¹

As pesquisas morfométricas cerebrais com indivíduos trans adultos, citadas anteriormente, contribuíram na elaboração das hipóteses de um estudo por RM pela técnica da VBM conduzido no IPq do HC-FMUSP. Esse estudo foi orientado pela Profa. Dra. Carmita Abdo (coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do IPq), e coorientado pelo Prof. Dr. Geraldo Busatto (coordenador do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria – LIM 21, do HC-FMUSP).

Esse estudo transversal investigou diferenças em volumes totais e regionais da substância branca e cinzenta em 80 indivíduos adultos, divididos em quatro grupos, com 20 participantes cada: o primeiro por MTS que nunca haviam feito uso de terapia com esteroides sexuais; o segundo por MTS em uso da terapia há, pelo menos, um ano; o terceiro por homens cis; o quarto por mulheres cis (os grupos de mulheres e homens cis constituíram os grupos controles). Além disso, aplicou-se o método de **correção de pequeno volume** (*small volume correction*, SVC), com o objetivo de replicar os achados de investigações anteriores com pessoas trans nas seguintes regiões cerebrais da substância cinzenta: a ínsula, o putâmen e o giro angular. O corpo caloso, que também foi relatado por apresentar alterações nas MTS, foi adicionalmente avaliado pela SVC nesse estudo.⁸

Sumariamente, foram constatadas diferenças significativas no volume cerebral regional da substância cinzenta entre as MTS e os homens e as mulheres cis. Os resultados fornecem alguma indicação de “feminização” no cérebro dos indivíduos trans na região frontal superior posterior, já que essa região apresentou volume reduzido nas MTS sem uso de hormônios em relação aos homens cis. Por sua vez, essa mesma região apresentou-se com volume aumentado nas MTS em uso de terapia por esteroides sexuais, sugerindo uma possível influência do tratamento hormonal na neuroplasticidade cerebral. Por fim, verificou-se um padrão similar de menor volume de matéria cinzenta no córtex insular (em ambos os hemisférios cerebrais) nos dois grupos das MTS quando comparadas as mulheres cis, indicando que essas diferenças podem ser uma característica das MTS. Além do mais, não foram observadas diferenças significativas no corpo caloso entre os grupos.⁸

Três estudos funcionais por neuroimagens com indivíduos trans verificaram:

1. um padrão de conectividade neural que infere características de sofrimento em decorrência da incongruência entre o sexo atribuído ao nascimento e a identidade de gênero;²²
2. a conectividade entre a ínsula direita e o córtex sensorio-motor estava negativamente relacionada a uma escala de bem-estar em relação ao gênero com o qual as pessoas trans se identificavam;²³
3. diferenças singulares na eficiência da rede neural na região da ínsula nos indivíduos trans.²⁴

Manzouri e cols. realizaram um estudo de RM funcional e morfológico com HTS. Foram observadas conexões mais fracas do giro cingulado anterior para o córtex insular e para o giro angular nos HTS. Os autores comentam que essa rede neural está relacionada com a própria percepção corporal e pode ser um substrato neurobiológico relacionado aos HTS.²⁵ Da mesma forma, Savic e Arver e Simon e cols. sugeriram que as diferenças regionais da substância cinzenta detectadas nas pessoas trans enfatizam as regiões do cérebro envolvidas com a percepção corporal.^{13,14} Assim sendo, as diferenças de volume observadas na ínsula do estudo realizado no IPq também podem ser o reflexo da rede neural relacionada à percepção corporal nas MTS e/ou ao sofrimento associado a essa condição.⁸

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nessa pesquisa por RM corroboram com os demais estudos morfológicos por neuroimagens; ou seja, que a identidade de gênero dos indivíduos trans está associada a uma variação fisiológica humana.

REFERÊNCIAS

1. Sacher J1, Neumann J, Okon-Singer H, Gotowiec S, Villringer A. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. *Magn Reson Imaging*. 2013;31(3):366-75. PMID: 22921939; doi:10.1016/j.mri.2012.06.007.
2. Ruigrok AN, Salimi-Khorshidi G, Lai MC, et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;39:34-50. PMID: 24374381; doi:10.1016/j.neubiorev.2013.12.004.
3. Menzler K, Belke M, Wehrmann, et al. Men and women are different: diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum. *Neuroimage*. 2011;54(4):2557-62. PMID: 21087671; doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.029.
4. Gong G, He Y, Evans AC. Brain connectivity: gender makes a difference. *Neuroscientist*. 2011;17(5):575-91. PMID: 21527724; doi: 10.1177/1073858410386492.
5. Sowell ER, Peterson BS, Kan E, et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb Cortex*. 2007;17(7):1550-60. PMID: 16945978; doi:10.1093/cercor/bhl066.
6. Lv B, Li J, He H, et al. Gender consistency and difference in healthy adults revealed by cortical thickness. *Neuroimage*. 2010;53(2):373-82. PMID: 20493267; doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.020.
7. Luders E, Narr KL, Thompson PM, et al. Hemispheric asymmetries in cortical thickness. *Cereb Cortex*. 2006;16:1232-8. PMID: 16267139; doi:10.1093/cercor/bhj064.
8. Spizzirri G, Duran FLS, Chaim-Avancini TM, et al. Grey and white matter volumes either in treatment-naïve or hormone-treated transgender women: a voxel-based morphometry study. *Sci Rep*. 2018;8(1):736. PMID: 29335438; doi:10.1038/s41598-017-17563-z.
9. Emory LE, Williams DH, Cole CM, Amparo EG, Meyer WJ. Anatomic variation of the corpus callosum in persons with gender dysphoria. *Arch Sex Behav*. 1991;20(4):409-17. PMID: 1953331.
10. Yokota Y, Kawamura Y, Kameya Y. Callosal Shapes at the Midsagittal Plane: MRI Differences of Normal Males, Normal Females, and GID. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2005;3:3055-8. doi:10.1109/iembs.2005.1617119 (2005). PMID: 17282888; doi: 10.1109/IEMBS.2005.1617119.
11. Pol HEH, Cohen-Kettenis PT, Van Haren NEM, et al. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(Suppl 1):S107-S114. doi:10.1530/eje.1.02248.
12. Luders E, Sánchez FJ, Gaser C, et al. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *Neuroimage*. 2009;46(4):904-7. PMID: 19341803; doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.048.
13. Savic I, Arver S. Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cereb Cortex*. 2011;21(11):2525-33. PMID: 21467211; doi:10.1093/cercor/bhr032.
14. Simon L, Kozák LR, Simon V, et al. Regional grey matter structure differences between transsexuals and healthy controls--a voxel based morphometry study. *PLoS One*. 2013;8(12):e83947. PMID: 24391851; doi:10.1371/journal.pone.0083947 (2013).
15. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *J Psychiatr Res*. 2011;45(7):949-54. PMID: 21195418; doi:10.1016/j.jpsychires.2010.11.007.
16. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res*. 2011;45(2):199-204. PMID: 20562024; doi:10.1016/j.jpsychires.2010.05.006.
17. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. Effects of androgenization on the white matter microstructure of female-to-male transsexuals. A diffusion tensor imaging study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(8):1261-9. PMID: 22260939; doi:10.1016/j.psyneuen.2011.12.019.
18. Kranz GS, Hahn A, Kaufmann U, et al. White matter microstructure in transsexuals and controls investigated by diffusion tensor imaging. *J Neurosci*. 2014;34:15466-75. PMID: 25392513; doi: 10.1523/JNEUROSCI.2488-14.2014.
19. Luders E, Sánchez FJ, Tosun D, et al. Increased Cortical Thickness in Male-to-Female Transsexualism. *J Behav Brain Sci*. 2012;2(3):357-62. PMID: 23724358; doi:10.4236/jbbs.2012.23040.
20. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, et al. Cortical thickness in untreated transsexuals. *Cereb Cortex*. 2013;23(12):2855-62. PMID: 22941717; doi:10.1093/cercor/bhs267.
21. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Guillaumon A. Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. *J Sex Med*. 2014;11(5):1248-61. PMID: 24617977; doi:10.1111/jsm.12491.
22. Ku HL, Lin CS, Chao HT, et al. Brain signature characterizing the body-brain-mind axis of transsexuals. *PLoS One*. 2013;8(7):e70808. PMID: 23923023; doi:10.1371/journal.pone.0070808.
23. Lin CS, Ku HL, Chao HT, et al. Neural network of body representation differs between transsexuals and cissexuals. *PLoS One*. 2014;9(1):e85914. PMID: 24465785; doi:10.1371/journal.pone.0085914.
24. Hahn A, Kranz GS, Küblböck M, et al. Structural Connectivity Networks of Transgender People. *Cerebral Cortex*. 2015;25(10):3527-34. PMID: 25217469; doi: 10.1093/cercor/bhu194.
25. Manzouri A, Kosidou K, Savic I. Anatomical and Functional Findings in Female-to-Male Transsexuals: Testing a New Hypothesis. *Cerebral Cortex*. 2017;27(2):998-1010. PMID: 26637450; doi:10.1093/cercor/bhv278.