

Transexualismo e neuroimagem

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

INTRODUÇÃO

Pessoas que se identificam como transexuais estão incluídas na seção de Transtornos de Identidade Sexual (TIS) da Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10), elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS).¹ O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição, texto revisado (DSM-IV-TR) da Associação Psiquiátrica Americana (APA), agrupa os Transtornos de Identidade de Gênero numa única entidade diagnóstica. Para que um indivíduo seja diagnosticado com esse transtorno, é necessário o preenchimento de quatro critérios: identificação com o gênero desejado, desconforto com seu próprio sexo, presença de sofrimento clinicamente significativo e prejuízo no funcionamento de alguma área da vida desse indivíduo, aspecto esse não contemplado pela CID-10.^{2,3}

Os transexuais reportam desconforto persistente com o sexo que lhe foi designado no nascimento e apresentam forte identificação com o sexo oposto. Muitos relatam sintomas significativos de estresse psicológico e procuram realizar medidas para alterar as características de seus corpos (por exemplo, por meio do uso de hormônios sexuais e cirurgia plástica) para se adequarem, o mais próximo possível, ao gênero desejado.⁴

Não há estudo epidemiológico que tenha sido conduzido nos Estados Unidos e em nosso país sobre a prevalência dessa população, entretanto, artigos europeus e asiáticos estimam que seja de 1:100.000 a 1:2.900.⁵

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é apresentar dados atuais da literatura científica sobre a investigação da neurobiologia em transexuais por meio de imagens de ressonância magnética.

MÉTODO

A metodologia empregada constituiu na busca sistematizada de publicações nas seguintes bases de dados eletrônicas: Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online), Cochrane Library e Embase. Para a realização da pesquisa foram utilizados os descritores: transexualismo (*transexualism*) ou

identidade de gênero (*gender identity*) e imagens de ressonância magnética (*resonance magnetic images*) (Tabela 1).

RESULTADOS

Transexualismo e neuroanatomia

No que diz respeito ao transexualismo, tem-se sugerido que a diferenciação sexual do cérebro, durante as fases embrionárias do desenvolvimento, sofre um desvio em relação ao resto do corpo.⁶

Esta hipótese implica que a neuroanatomia desempenha um papel fundamental na determinação da identidade de gênero. Para explorar esta proposição, trabalhos examinaram o cérebro de indivíduos do sexo masculino, que se identificam com o gênero feminino e que preencheram os critérios diagnósticos para transexualismo da CID-10, aqui denominados de *homens para mulheres transexuais* (HPMT), o mesmo para indivíduos do sexo feminino que se identificam com o gênero masculino: *mulheres para homens transexuais* (MPHT).

Estudos *post mortem*

Um dos primeiros estudos *in vivo* não observou nenhuma associação entre transexualismo e anatomia do corpo caloso.⁷ Entretanto, duas avaliações (n1 e n2) cerebrais *post mortem* revelaram que os HPMT apresentam a subdivisão do leito do núcleo da stria terminal (BSTc) em relação ao seu tamanho⁶ e número de neurônios⁸ semelhante ao das mulheres.

Outro estudo (n3) *post mortem*, publicado recentemente, apontou que o volume e a densidade intersticial do núcleo do hipotálamo anterior (INAH3) em HPMT é parecido com o das mulheres.⁹ Esses três estudos sustentam a hipótese de que há alterações anatômicas cerebrais envolvidas na gênese dessa condição. Entretanto, poucos cérebros de HPMT foram analisados (n1 = 6; n2 = 6; n3 = 11), bem como esses sujeitos fizeram uso de estrógenos durante muito tempo.¹⁰ Tem sido argumentado que o emprego de estrógenos não afeta determinadas estruturas cerebrais.¹¹ No entanto, outros estudos mostram que o tratamento antiandrogênico e estrogênico diminui o volume cerebral dos HPMT para proporções femininas.¹²

¹Psiquiatra, mestre em Medicina e professor do curso de Especialização em Sexualidade Humana da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Tabela 1. Resultados da busca sistematizada realizada em 14 de novembro de 2011 nas bases de dados científicas com os descritores relacionando transexualismo ou identidade de gênero e imagens de ressonância magnética

Base de dados	Estratégia de busca	Total	Estudos relacionados
Lilacs	((Transsexualism) OR (Transexualismo) OR (Gender Identity) or (Identidade de Gênero) AND (Espectroscopia de Ressonância Magnética) OR (Magnetic Resonance Spectroscopy))	0	
PubMed	((Transsexualism) OR Gender Identity[MeSH Terms]) AND Magnetic Resonance Imaging[MeSH Terms])	33	8 estudos caso-controle
SciELO	((Transsexualism) OR (Gender Identity) and (Magnetic Resonance Imaging))	0	
Cochrane Library	((Transsexualism) OR (Gender Identity) and (Magnetic Resonance Imaging))	33	1 estudo caso-controle
Embase	((Transsexualism) OR (Gender Identity) and (Magnetic Resonance Imaging))	104	8 estudos caso-controle

Estudos *in vivo* com a utilização de imagens de ressonância magnética

Para ampliar esses resultados e superar algumas de suas limitações, foram investigadas as variações na estrutura cerebral em 60 indivíduos controle (30 homens e 30 mulheres) e 24 HPMT que não tinham sido tratados com hormônios femininos. Foram utilizadas imagens de ressonância magnética (RM) para averiguar a neuroanatomia em alta resolução, e foi aplicada uma análise computacional sofisticada de imagens comparando os volumes regionais de massa cinzenta no cérebro.¹⁰

Ao todo, as mulheres tiveram maior volume de massa cinzenta em apenas dois *clusters* significativos, que estavam localizados no putâmen esquerdo e direito. Nesse local, os HPMT apresentaram o maior volume de massa cinzenta.¹⁰

Não houve região onde as mulheres tiveram significativamente menos matéria cinzenta que os homens ou os HPMT. Da mesma forma, não houve região onde os HPMT tinham muito menos massa cinzenta que os homens. No entanto, os HPMT mostraram muito mais massa cinzenta que os homens no putâmen direito. Também se evidenciou, nos HPMT, significativamente, mais massa cinzenta que os homens no putâmen à esquerda quando os achados não foram corrigidos para múltiplas comparações.¹⁰

Diferenças na forma do corpo caloso no plano mediano sagital foram avaliadas por meio da RM em 422 pessoas saudáveis (211 homens e 211 mulheres) e em 50 transexuais (22 HPMT e 28 MPHT). Evidenciou-se que os transexuais apresentam maior semelhança do corpo caloso com o gênero desejado, em vez do sexo de nascimento.¹³

Estudos com ressonância magnética funcional

Existem apenas três estudos de rotação mental em transexuais utilizando ressonância magnética funcional (RMf). Num primeiro estudo, evidenciou-se que a ativação durante a rotação mental não mostrou diferença nos transexuais sob tratamento hormonal, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.¹⁴

No entanto, em uma amostra de 11 pacientes, HPMT antes de serem submetidos à terapia hormonal e 11 pacientes HPMT durante a terapia hormonal foram comparados com

homens saudáveis, sem TIS. Homens sem TIS apresentaram maior ativação do córtex parietal esquerdo. Ambos os grupos de transexuais revelaram maior ativação das regiões têmporo-ocipitais e diminuição da atividade no lobo parietal esquerdo, em comparação com os homens sem TIS.¹⁵ Este estudo indica que há uma diferença *a priori* entre homens e HPMT causadas por diferentes processos neurobiológicos ou por estratégias de resolução de tarefas e que essas diferenças permanecem estáveis durante o curso do tratamento hormonal.¹⁵

Além disso, ao se compararem 18 HPMT e 17 MPHT sob tratamento hormonal, com grupos controles de 23 homens e 19 mulheres heterossexuais, sendo todos os participantes destros, foi localizada uma hipoativação parietal nos HPMT, visualizada pela RMf durante a rotação mental, mas sem diferenças significativas para os MPHT.¹⁶

Há mais dois trabalhos de RMf que abordam os padrões cerebrais dos HPMT. No primeiro, foi estudada a ativação cerebral produzida pela estimulação erótica visual antes do tratamento. Houve ativação padrão dos HPMT semelhante à observada nas mulheres. Os autores sugerem que os HPMT apresentam uma tendência feminina no processamento dos estímulos.¹⁷ Em outro estudo, usando tomografia por emissão de pósitrons (PET), foi analisada a ativação cerebral em HPMT ao inalar hormônios esteroides¹⁸ e estes ativaram o hipotálamo de forma diferenciada por sexo.¹⁹ A ativação cerebral em HPMT ao inalar estas substâncias mostrou um padrão diferente de seu sexo biológico, além de estar localizada em uma posição intermediária, como se concernisse ao gênero feminino.¹⁸

Estudos com ressonância magnética por imagem de tensão difusional (DTI)

Estudo recente com 18 HPMT não tratados, 19 homens e 19 mulheres heterossexuais (controles), com o uso da RM e DTI, a anisotropia fracionada (FA) foi empregada na substância branca em todo o cérebro, a qual foi espacialmente analisada por meio da TBSS (*tract based spatial statistics*). Os resultados mostraram que os HPMT diferem dos grupos controles, bilateralmente, no fascículo longitudinal superior (FLS), no cíngulo

anterior direito, no fórceps menor e no trato corticoespinal. O padrão de microestrutura da substância branca em HPMT está a meio caminho entre o padrão dos controles. A natureza dessas diferenças sugere que alguns fascículos não completam o processo de masculinização nos HPMT durante o desenvolvimento cerebral.²⁰

Pesquisa análoga foi realizada com 18 MPHT não tratados e 24 homens e 19 mulheres heterossexuais como controles, e os autores concluíram que o padrão de microestrutura da substância branca em MPHT está mais próximo ao padrão de indivíduos que compartilham de sua identidade de gênero (homens) do que aqueles que compartilham seu sexo biológico (mulheres). Esses resultados fornecem evidências de uma diferença inerente da estrutura cerebral em MPHT.²¹

DISCUSSÃO

Predisposição genética, influências psicossociais e ambientais, exposição a hormônios e mais provavelmente a interação entre eles podem contribuir no desenvolvimento da identidade de gênero. Para apoiar a influência da genética e do ambiente, foram descritos múltiplos casos de TIS no mesmo contexto familiar²² e entre gêmeos,²³ além de achados preliminares sobre variações genéticas específicas em transexuais.^{24,25}

Os hormônios afetam o desenvolvimento cerebral²⁶ e provocam alterações neuroanatômicas em transexuais que nasceram com o sexo masculino.⁸ Por outro lado, foi demonstrado que os níveis hormonais naturais circulantes nesses indivíduos adultos não diferem significativamente dos controles masculinos.^{11,27,28}

Apesar de a conscientização pública sobre a condição transexual estar aumentando, a compreensão científica sobre o fenômeno do desenvolvimento da identidade de gênero é limitada. Eventos ambientais^{29,30} e diferenças inatas³¹ têm sido relatados como situações que influenciam nessa característica essencial do ser humano.

Pesquisas anteriores indicam alterações de estruturas cerebrais associadas à orientação sexual.^{32,33} Além disso, há pesquisas sugerindo que os HPMT atraídos sexualmente por homens são etiológicamente heterogêneos daqueles que não o são, e diferenças neuroanatômicas podem estar associadas a esse fato.^{34,35}

CONCLUSÃO

Mais estudos que avaliem as relações entre o desenvolvimento cerebral de transexuais e pessoas que não apresentam TIS são imprescindíveis e poderão contribuir na identificação dos mecanismos do desenvolvimento da identidade de gênero.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. CID-10. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados a saúde. 1ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
2. Abdo CHN. Transtornos da identidade sexual. In: Abdo CHN, editor. Sexualidade humana e seus transtornos. 3ª ed. São Paulo: Leitura Médica; 2010. p. 253-72.
3. Associação Psiquiátrica Americana. DSM-IV. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1994.
4. Sánchez FJ, Vilain E. Collective Self-Esteem as a Coping Resource for Male-to-Female Transsexulas. *J Couns Psychol.* 2009;56(1):202-9.
5. De Cuyper G, Van Hemelrijck M, Michel A, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry.* 2007;22(3):137-41.
6. Green R. Family cooccurrence of "gender dysphoria": ten sibling or parent-child pairs. *Arch Sex Behav.* 2000;29(5):499-507.
7. Coolidge FL, Thede LL, Young SE. The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. *Behav Genet.* 2002;32(4):251-7.
8. Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, et al. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):2034-41.
9. Garcia-Falgueras A, Swaab DF. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain.* 2008;131(Pt 12):3132-46.
10. Luders E, Sánchez FJ, Gaser C, et al. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *Neuroimage.* 2009;46(4):904-7.
11. Meyer WJ 3rd, Webb A, Stuart CA, et al. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav.* 1986;15(2):121-38.
12. Hulshoff Pol HE, 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. Disponível em: http://www.eje-online.org/content/155/suppl_1/S107.full. Acessado em 2011 (8 dez).
13. 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.
14. Sommer IE, Cohen-Kettenis PT, van Raalten T, et al. Effects of cross-sex hormones on cerebral activation during language and mental rotation: An fMRI study in transsexuals. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(3):215-21.
15. Schöning S, Engelen A, Bauer C, et al. Neuroimaging differences in spatial cognition between men and male-to-female transsexuals before and during hormone therapy. *J Sex Med.* 2010;7(5):1858-67.
16. Carrillo B, Gómez-Gil E, Rametti G, et al. Cortical activation during mental rotation in male-to-female and female-to-male transsexuals under hormonal treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(8):1213-22.
17. Gizewski ER, Krause E, Schlamann M, et al. Specific cerebral activation due to visual erotic stimuli in male-to-female transsexuals compared with male and female controls: an fMRI study. *J Sex Med.* 2009;6(2):440-8.
18. Savić I, Berglund H, Gulyas B, Roland P. Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron.* 2001;31(4):661-8.
19. Nucifora PG, Verma R, Lee SK, Melhem ER. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology.* 2007;245(2):367-84.
20. 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.
21. 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.
22. Zhou JN, Hoffman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature.* 1995;378(6552):68-70.
23. 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.
24. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry.* 2009;65(1):93-6.

25. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(7):657-64.
26. Arnold AP, Gorski RA. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 1984;7:413-42.
27. Goodman RE, Anderson DC, Bu'lock DE, et al. Study of the effect of estradiol on gonadotrophin levels in untreated male-to-female transsexuals. *Arch Sex Behav*. 1985;14(2):141-6.
28. Spijkstra JJ, Spinder T, Gooren LJ. Short-term patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion do not differ between male-to-female transsexuals and heterosexual men. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(3):279-83.
29. Eagly AH, Wood W. The origins of sex differences in human behavior: Evolved dispositions versus social roles. *American Psychologist*. 1999;54(6):408-23. Disponível em: <http://psycnet.apa.org/index.cfm?fa=buy.optionToBuy&id=1999-05337-002>. Acessado em 2011 (8 dez).
30. Wood W, Eagly AH. A cross-cultural analysis of the behavior of women and men: implications for the origins of sex differences. *Psychol Bull*. 2002;128(5):699-727.
31. Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation. *Horm Behav*. 2006;50(4):589-601.
32. Byne W, Tobet S, Mattiace LA, et al. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Horm Behav*. 2001;40(2):86-92.
33. Savic I, Lindström P. PET and MRI show differences in cerebral asymmetry and functional connectivity between homo- and heterosexual subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(27):9403-8.
34. Blanchard R. The classification and labeling of nonhomosexual gender dysphorias. *Arch Sex Behav*. 1989;18(4):315-34.
35. Blanchard R. The concept of autogynephilia and the typology of male gender dysphoria. *J Nerv Ment Dis*. 1989;177(10):616-23.

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). Fundadora e coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP

INFORMAÇÕES

Endereço para correspondência:

Giancarlo Spizzirri
Rua 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: nenhuma declarada

Conflito de interesse: nenhum declarado

Data de entrada: 4 de novembro de 2011

Data da última modificação: 1º de dezembro de 2011

Data de aceitação: 19 de dezembro de 2011

PALAVRAS-CHAVE:

Sexualidade.
Identidade de gênero.
Transexualismo.
Neuroanatomia.
Espectroscopia de ressonância magnética.

RESUMO

Pessoas que se identificam como transexuais estão incluídas na seção de Transtornos de Identidade Sexual da Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10), elaborada pela Organização Mundial de Saúde. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição, texto revisado (DSM-IV-TR) da Associação Psiquiátrica Americana, agrupa os Transtornos de Identidade de Gênero numa única entidade diagnóstica. São indivíduos que reportam na sua história desconforto persistente com o sexo com que nasceram e apresentam uma forte identificação com o sexo oposto. Muitos relatam sintomas significativos de estresse psicológico e procuram realizar medidas para alterar as características de seus corpos (por exemplo, por meio do uso de hormônios sexuais e cirurgia plástica) para se adequarem, o mais próximo possível, ao gênero desejado. Predisposição genética, influências psicossociais e ambientais, exposição a hormônios e, mais provavelmente, a interação entre eles podem contribuir no desenvolvimento da identidade de gênero. Apesar de a conscientização pública sobre a condição transexual estar aumentando, a compreensão científica sobre o fenômeno do desenvolvimento da identidade de gênero é limitada. Eventos ambientais e diferenças inatas têm sido relatados como situações que influenciam nessa característica essencial do ser humano. No que diz respeito ao transexualismo, tem-se sugerido que a diferenciação sexual do cérebro, durante as fases embrionárias do desenvolvimento, sofre um desvio em relação ao resto do corpo. Esta hipótese implica que a neuroanatomia desempenha um papel fundamental na determinação da identidade de gênero.