GIANCARLO SPIZZIRRI

Morfometria cerebral e imagens de tensores de difusão da microestrutura de substância branca em homens para mulheres transexuais antes e durante o processo transexualizador

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Psiquiatria

Orientadora: Profa. Dra. Carmita Helena Najjar Abdo

Coorientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

São Paulo
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Spizzirri, Giancarlo
Morfometria cerebral e imagens de tensores de difusão da microestrutura de substância branca em homens para mulheres transexuais antes e durante o processo transexualizador / Giancarlo Spizzirri. -- São Paulo, 2016.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Psiquiatria.
Orientadora: Carmita Helena Najjar Abdo.
Coorientador: Geraldo Busatto Filho.

Descritores: 1.Identidade de gênero 2.Pessoas transgênero 3.Sexologia 4.Imagem por ressonância magnética 5.Cérebro/anatomia & histologia 6.Processamento de imagem assistida por computador

USP/FM/DBD-070/16

A Nirvana e Pedro, meus pais,
deixaram essa existência nesse percurso,
se aqui estivessem,
felicidade compartilhada,
porém palpável nas sensações...

À Fabrizia, irmã amiga,
com você aprendo o que é cuidar,
obrigado, foi possível...

A Sergio, cúmplice amor da vida...
sua alegria encanta
e suportou a ausência.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, sinto-me privilegiado por ter sido acompanhado por dois orientadores que dispensariam demais considerações.

À Profa. Dra. Carmita Helena Najjar Abdo, orientadora, pelos mais de 25 anos de convívio. Pela oportunidade de integrar a equipe do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex), que ampliou o horizonte na fascinante busca pelo entendimento do que seja a sexualidade humana. Pelos conselhos precisos em momentos oportunos. Pelo orgulho que permeia meus sentimentos decorrentes do seu pioneirismo e pela incansável dedicação a essa área do conhecimento, minha gratidão.

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, coorientador, por abrir as portas do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM 21), oferecendo a oportunidade de conhecer um pouco mais do cérebro humano, antigo sonho, que se tornou uma realidade tangível. Pelos valiosos ensinamentos durante este estudo e por compartilhar seu entusiasmo, que traspassa artigos e livros, meu sincero agradecimento.

Ao Dr. Fábio Luís de Souza Duran, presente dia a dia, ensinando conceitos técnicos a quem tinha somente as figuras das imagens cerebrais; agora, compreendo a importância de cada passo, dos *softwares*, dos mapas estatísticos cerebrais. As figuras não mais estão em folhas de papel. Dr. Fábio, obrigado.

Aos Profs. Drs. Homero Pinto Vallada Filho, Elaine Maria Frade Costa, Marcelo Queiroz Hoexter, pela generosidade e pelos pareceres na ocasião do exame de qualificação desta tese.

À Profa. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça, bem como aos demais profissionais que integram a equipe do programa do *processo transexualizador* do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo acolhimento e respeito nesses anos de parceria.

À equipe do LIM 21, em especial: Kedlen Cristina de Oliveira Villela, pela sua contribuição na triagem dos controles; Ana Carolina Ramos D'Angelino, Luciana Cristina dos Santos e Naomi Antunes da Costa, pela eficiência do apoio técnico para a realização desta pesquisa; Paula Squarzoni, Pedro Paim dos Santos, Márcia Emiko Morimoto e Samuel Braga de Andrade, pelas contribuições, em suas respectivas áreas de atuação.

Às Profas. Dras. Elaine Frade Costa e Sorahia Domenice e equipe, pelas avaliações físicas das participantes e sugestões para este estudo.

À Carla Maria de Abreu Pereira, na trabalhosa, porém emocionante, tarefa de entrar em contato e recepcionar as participantes deste estudo, e pela companhia em momentos alegres e não tão felizes.

À Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, pela atenção e pelo carinho sempre demonstrados ao longo dos anos.

À Eryka Hayashi, pela ajuda e parceria na pesquisa bibliográfica deste estudo.

Ao Dr. Ronaldo Pamplona, à Dra. Claudia Adão Alves e à Ana Maria Zabeu, pela contribuição para o desenvolvimento deste estudo.

Aos amigos, Marina Gléria Vasco Mariani, Dr. Waldemar Mendes Oliveira, Heloisa Fleury, Dra. Ana Patrícia Brasil, Dr. Estevam Loureiro Cruz, pela ajuda; e demais profissionais do ProSex, pela convivência. Sinto estima por integrar este grupo.

À Irene Singarista e aos funcionários do Registro Geral do IPq, assim como à equipe de profissionais da Ressonância Magnética, pelo cuidado e pela gentileza a nós dispensados.

À Roberta Torres e Edna Terezinha Benetti, pela amizade e pelos anos de parceria no atendimento aos pacientes. Agradeço, do mesmo modo, à Albangela Ceschin Machado, pela ajuda no período em que conosco esteve.

À Renata Ananias e Maria Helena Santos Andrade, pelo apoio e pela consideração no lidar com os pacientes.

À Profa. Dra. Dina Martins Ferreira, pelas valiosas contribuições e pela troca de ideias que norteiam a nossa relação.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e a toda sua equipe, por fornecer o apoio logístico para que esta e outras pesquisas em neuroimagens possam ser realizadas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por ter aprovisionado o fomento, o que possibilitou a realização deste estudo.

Às amigas Profas. Dras. Maria Cristina Pereira Lima e Roberta Barni, pelos conselhos nos períodos difíceis.

Aos meus queridos amigos dos tempos da Faculdade, Luiz Fernando Pinheiro e Luciana de Lima Galvão, pelo carinho e pela presença constantes.

Às minhas queridas amigas Hercy Ramos e Lucia Jucdar pelo apoio e carinho sempre manifestados.

À Luciana Vieira de Carvalho, ao Felipe Cesar Gil de Oliveira e ao Paulo Cezar Teixeira Souza, pela ajuda e por fazerem parte da minha família.

E, por fim, aos participantes deste estudo, que colaboraram por meio de suas imagens cerebrais; em especial, às mulheres transexuais, pela relação de confiança que estabelecemos. Pela prontidão da presença, a distância não lhes foi um empecilho; pela generosidade em compartilharem suas histórias de vida. Não poderia terminar os agradecimentos sem lhes expressar minha gratidão.

Giancarlo: ─ ...mãe, olha essas flores!,
tão bonitas!,
mas, vendo de perto,
uma é diferente da outra...

Nirvana ─ ...aí que mora a beleza, bello.

(diálogo entre filho e mãe, *illo tempore*)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO 2

1.1 Gênero: uma breve contextualização histórica 2

1.2 Gênero nas ciências da saúde 4

1.3 Classificações diagnósticas e uso do termo gênero 5

1.4 Transexualidade: aspectos clínicos e epidemiológicos 9

1.5 Fatores biológicos relacionados à transexualidade 11

1.6 Recursos para obtenção de imagens cerebrais *in vivo* 13

1.6.1 Morfometria baseada no voxel 19

1.6.2 Imagens por tensores de difusão 21

1.7 Estudos por neuroimagens com indivíduos transexuais adultos com disforia de gênero – revisão da literatura 24

1.8 Hipóteses 29

1.9 Justificativa 29

2 OBJETIVOS 32

2.1 Geral 32

2.2 Específicos 32

3 MATERIAL E MÉTODO 34

3.1 Amostra 34

3.2 Critérios de inclusão e exclusão 34

3.2.1 Critérios de inclusão 34

3.2.2 Critérios de exclusão 35

3.3 Seleção da amostra 36

3.4 Aquisição de imagens por ressonância magnética 39

3.5 Processamento de imagens pela morfometria baseada no voxel 40

3.6 Processamento das imagens por tensores de difusão 41

3.7 Análise estatística 42
3.7.1 Dados sociodemográficos e clínicos 42
3.7.2 Dados das imagens por ressonância magnética pela morfometria baseada no voxe 43
3.7.3 Dados das imagens por ressonância magnética por tensores de difusão 45
4 RESULTADOS 48
4.1 Dados sociodemográficos de 80 indivíduos distribuídos em quatro grupos 48
4.1.1 Comparações das variáveis idade e escolaridade entre os grupos 48
4.2 Dados clínicos da amostra 49
4.2.1 Níveis sanguíneos hormonais das mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais 49
4.2.2 Exame físico das mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais 50
4.2.3 Níveis sanguíneos dos esteroides sexuais e tratamento administrado para as mulheres transexuais com disforia de gênero 51
4.2.4 Tempo – em meses – de tratamento com esteroides sexuais das mulheres transexuais com disforia de gênero 51
4.2.5 Comparações dos níveis hormonais entre os grupos das mulheres transexuais com disforia de gênero 52
4.2.6 Lateralidade cerebral da amostra 53
4.3 Morfometria baseada no voxel 53
4.3.1 Volumes totais cerebrais e diferenças entre os grupos 53
4.3.2 Diferenças de volume regional na substância cinzenta 54
4.3.3 Diferenças regionais de volume na substância cinzenta com a aplicação da ferramenta *small volume correction* 57
4.3.4 Diferenças de volume regional na substância branca 61
4.3.5 Diferenças de volume regional na substância branca com a aplicação da ferramenta *small volume correction* 61
4.4 Correlação do tempo de uso – em meses – intragrupo das mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais com volumes regionais da substância branca e cinzenta. 63
4.5 Diferenças nos valores da anisotropia fracionada por DTI entre os grupos 63
4.6 Sumário dos principais resultados encontrados na amostra 64
5 DISCUSSÃO 67
5.1 Morfometria baseada no voxel 67
5.1.1 Diferenças nos volumes totais cerebrais e regionais na substância cinzenta 67

5.1.2 Diferenças nos volumes regionais na substância branca..... 72
5.2 Anisotropia fracionada por imagens de tensores de difusão..... 73
5.3 Considerações gerais e limitações deste estudo..... 76
6 CONCLUSÕES..... 80
7 ANEXOS..... 83
7.1 Anexo A – Diferenciação sexual da genitália e cerebral, durante o período gestacional, e relação com a transexualidade..... 83
7.2 Anexo B − Estudos por neuroimagens com indivíduos transexuais adultos 84
8 REFERÊNCIAS..... 102

LISTA DE SIGLAS

AND	4,16-androstadien-3-ona (androstenediona, feromônio do sexo masculino)
APA	Associação Psiquiátrica Americana
AR	Receptor Androgênico
BA	Área de Brodmann
BSTc	Leito do Núcleo da Estria Terminal
BPND	Potencial de Ligação ao SERT
CAG	Códon Citosina-adenina-guanina
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP
CC	Corpo Caloso
CID-10	Classificação Internacional das Doenças 10ª edição
CTh	Espessura Cortical
CYP19A1	Aromatase
D	Direito(a)
DASB[11C]	Isótopo Radioativo
DDS	Distúrbios do Desenvolvimento Sexual
DP	Densidade de Prótons
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais DSM-I, 1952; DSM-II, 1968; DSM-III, 1980; DSM-III-TR, 1987; DSM-IV,1994; DSM-IV-TR , 2000; DSM-5, 2013.
DTI	Imagens por Tensores de Difusão (*Diffusion Tensor Imaging*)
DWI	Imagens Ponderadas em Difusão (*Diffusion-Weighted Images*)
E	Esquerdo(a)
ERα	Receptor Estrogênico α
ERβ	Receptor Estrogênico β
EST	estra-1,3,5 (10),16-tetraen-3-ol (estratetraenol - feromônio do sexo feminino)

FFOI	Fascículo Fronto-occipital Inferior
FLS	Fascículo Longitudinal Superior
fMRI	Imagens de Ressonância Magnética Funcional
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
FtM	Female to Male Transexual (Mulher para Homem Transexual)
FWE	Family Wise Error
GD	Disforia de Gênero
GI	Identidade de Gênero
GID	Transtorno de Identidade de Gênero
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCR	Relação da Conectividade Hemisférica
HTS	Homens Transexuais
HT	Homens Heterossexuais
INAH3	Terceiro Núcleo Intersticial do Hipotálamo Anterior
IPq	Instituto de Psiquiatria
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LCW	Peso da Conectividade Lobar
LGBT	Lésbicas, Gays, Bissexuais e Transgêneros
LGBTTTs	Lésbicas, Gays, Bissexuais, Transgêneros, Travestis e Transexuais
LH	Hormônio Luteinizante
LIM 42	Laboratório de Hormônios e Biologia Molecular do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
LIM 21	Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
MD	Difusividade Média
MH	Mulheres Heterossexuais
MNI	Instituto Neurológico de Montreal
MT	Mulheres Transexuais Adultas com Disforia de Gênero
MTC	Mulheres Transexuais Adultas com Disforia de Gênero em Tratamento com Esteroides Sexuais

MTS	Mulheres Transexuais Adultas com Disforia de Gênero Sem Tratamento com Esteroides Sexuais
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Valor de P
pFWE	Valor de P, após correção por comparações múltiplas (*Family Wise Error*)
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PRL	Prolactina
ProSex	Grupo de Estudos em Sexualidade Humana do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
rCBF	Fluxo Sanguíneo Cerebral
RD	Difusividade Radial
RF	Ondas de Rádio frequência
RM	Ressonância Magnética
RMI	Imagens de Ressonância Magnética Cerebral
ROI(s)	Região de Interesse (Regiões de interesse)
SB	Substância Branca
SC	Substância Cinzenta
SERT	Transportador da Serotonina
SPECT	Tomografia por Emissão de Fótons Únicos
SPM	Statiscal Parametric Mapping (*software* para análise de imagens cerebrais)
SPM t	Mapa Estatístico t
SPSS	Programa Versão 18.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA)
SVC	*Small volume correction*
T	Testosterona total
T1	Tempo 1 de Relaxamento
T2	Tempo 2 de Relaxamento
TC	Tomografia Computadorizada
TCE	Trato Corticoespinhal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
TES	Tratamento/Terapia Hormonal com Esteroides Sexuais
TEP	Tomografia por Emissão de Pósitrons
TG	Transgênero(s)
TIV	Volume Intracraniano Total
TL	Testosterona Livre
TV	Volume Tecidual Total
VBM	Morfometria Baseada no Voxel (*Voxel-Based Morphometry*)
Voxel	Elemento de Volume Tridimensional da Imagem
VSB	Volume(s) de Substância Branca
VSC	Volume(s) de Substância Cinzenta

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Critérios diagnósticos de disforia de gênero do DSM-5 8

Tabela 2 Dados sociodemográficos da amostra, e comparações das variáveis idade e escolaridade entre os grupos (N = 80) 49

Tabela 3 Níveis sanguíneos hormonais de 20 mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais 50

Tabela 4 Níveis hormonais e a terapia com esteroides sexuais administrada para 20 mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento no HC-FMUSP 51

Tabela 5 Comparações dos níveis hormonais entre os grupos das mulheres transexuais com disforia de gênero (N = 40) 52

Tabela 6 Dados dos volumes totais cerebrais de 80 indivíduos, distribuídos em 4 grupos 54

Tabela 7 Diferenças significativas dos volumes totais cerebrais nas comparações *post-hoc* entre dois grupos (método de Tukey HSD) 54

Tabela 8 Diferenças regionais de volume na substância cinzenta – comparação entre quatro grupos (N =80) e comparações *post-hoc* entre dois grupos 55

Tabela 9 Resultados com a aplicação da ferramenta SVC (*small volume correction*) nas regiões de interesse nas comparações *post-hoc* entre dois grupos da substância cinzenta 58

Tabela 10 Resultados com a aplicação da ferramenta SVC (*small volume correction*) nas regiões de interesse nas comparações *post-hoc* entre dois grupos da substância branca 61

Tabela 11 Diferenças da anisotropia fracionada com a aplicação da ferramenta SVC (*small volume correction*) nas regiões de interesse nas comparações *post-hoc* entre dois grupos 64

Tabela 12 Estudos morfométricos com indivíduos transexuais adultos por imagens de ressonância magnética em região de interesse 85

Tabela 13 Estudos por imagens de ressonância magnética com indivíduos transexuais adultos pela morfometria baseada no voxel 86

Tabela 14 Estudos por imagens de ressonância magnética com indivíduos transexuais adultos por tensores de difusão..... 88

Tabela 15 Estudos por imagens de ressonância magnética com indivíduos transexuais adultos que avaliaram a espessura cortical..... 90

Tabela 16 Estudos funcionais por imagens de ressonância magnética com indivíduos transexuais adultos..... 92

Tabela 17 Estudos por tomografia computadorizada com emissão de pósitrons e por fóton único com indivíduos transexuais adultos..... 98

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Ilustração dos spins magnéticos. 15

Figura 2 Movimento de rotação e precessão. Por exemplo, de um pião girando fora do eixo vertical..... 16

Figura 3 Átomo de hidrogênio em precessão sob influência de um campo magnético. 16

Figura 4 Coordenadas no Espaço (x, y, z): Eixo Longitudinal e Plano Transversal 17

Figura 5 Exemplos de imagens por ressonância magnética: *ponderadas* em T1, T2 e DP, respectivamente. 18

Figura 6 Ilustração: pixel *versus* voxel. 19

Figura 7 Ilustração dos tensores de difusão: 22

Figura 8 Representação da elipsoide..... 22

Figura 9 Região com diferença de volume da substância cinzenta na comparação entre os quatro grupos [mulheres transexuais com disforia de gênero sem uso de hormônios, mulheres transexuais com disforia de gênero em uso de hormônios, homens e mulheres heterossexuais (N = 80)] 56

Figura 10 Região com aumento de volume da substância cinzenta em mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40). 56

Figura 11 Região com aumento de volume da substância cinzenta em homens heterossexuais comparados às mulheres heterossexuais (N = 40). 57

Figura 12 Ínsula esquerda com menor volume de substância cinzenta nas mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40). 59

Figura 13 Ínsula direita com menor volume de substância cinzenta nas mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40). 59

Figura 14 Ínsula esquerda com menor volume de substância cinzenta nas mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40). 60

Figura 15 Ínsula direita com menor volume de substância cinzenta nas mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40). 60

Figura 16 Joelho do corpo caloso com maior volume da substância branca em mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas aos homens heterossexuais (N = 40). 62

Figura 17 Joelho do corpo caloso com maior volume da substância branca em mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com uso de esteroides sexuais, comparadas aos homens heterossexuais (N = 40). 62

Figura 18 Joelho do corpo caloso com maior volume da substância branca em mulheres heterossexuais, comparadas aos homens heterossexuais (N = 40) 63

Figura 19 Ilustração: diferenciação sexual da genitália e cerebral, durante o período gestacional, e relação com a transexualidade 83

RESUMO

Spizzirri G. Morfometria cerebral e imagens de tensores de difusão da microestrutura de substância branca em homens para mulheres transexuais antes e durante o processo transexualizador [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A *disforia de gênero (GD)* refere-se à incongruência entre o sexo de nascimento *versus* como ele é percebido e manifestado no comportamento do indivíduo, o que vem acompanhado por sofrimento. Em relação à transexualidade, tem-se sugerido que o cérebro não segue o mesmo padrão que o resto do corpo, pois há evidências de que determinadas regiões cerebrais nas mulheres transexuais (MT) – sexo biológico masculino – são parecidas com as mulheres sem GD. Estudos por imagens de ressonância magnética (RMI) têm investigado a morfometria cerebral pela técnica baseada no voxel (VBM), e pela técnica por tensores de difusão (DTI) – que avalia a microestrutura da substância branca (SB); essas pesquisas têm constatado diversas regiões com diferenças de volume da substância cinzenta (SC) e da SB por VBM, assim como alterações da microestrutura da SB por DTI, entre os sexos. **OBJETIVOS**: Investigar alterações volumétricas da SC e SB por VBM, e da microestrutura da SB por DTI, em quatro grupos de indivíduos. **MÉTODOS:** Uma amostra de 80 indivíduos foi analisada, sendo: 20 MT com GD sem uso de esteroides sexuais e 20 MT com GD em uso de esteroides sexuais, há, pelo menos, um ano (MTC); 20 homens e 20 mulheres (grupos-controle). Todos realizaram o exame de ressonância magnética em um aparelho de 1.5T. Nesse exame, duas sequências de imagens foram obtidas: (1) imagens ponderadas em T1 para a análise da VBM, processadas conforme o protocolo DARTEL, e (2) imagens ponderadas em difusão, processadas pelo TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) com a finalidade de adquirir os valores da anisotropia fracionada (AF). A análise estatística, para ambos os métodos, foi conduzida pelo *Statistical Parametric Mapping* (SPM), versão 8. As comparações entre os grupos realizaram-se pela análise de covariância (ANCOVA), modelo disponível no SPM. Em seguida, aplicaram-se testes *post-hoc* para as comparações entre dois grupos, com o objetivo de investigar diferenças de volume. Pesquisaram-se regiões de interesse *a priori* definidas em estudos morfométricos e por DTI sobre o dimorfismo sexual, e em pesquisas com MT. Foram reportados os resultados pressupostos *a priori*, assim como os não previsíveis, que resistissem a um limiar estatístico com $p \leq 0,05$, corrigido para múltiplas comparações (Family Wise Error/FWE). Outro critério adotado foi que regiões com, no mínimo, 30 voxels, seriam citadas. **RESULTADOS:** Verificou-se pela VBM: (i) aumento de volume da SC na área de Brodmann 6 nas MTC; (ii) regiões com diminuição do volume da SC na ínsula, em ambos os hemisférios cerebrais, nas MT; (iii) aumento do volume do joelho do corpo caloso nos indivíduos que compartilham a identidade de gênero feminina. Observou-se por DTI: diminuição nos valores da AF no fascículo longitudinal superior (FLS) direito e no corpo do corpo caloso das MTC. **CONCLUSÃO**:

diferenças significativas de volumes regionais cerebrais avaliados pela VBM foram detectadas nos grupos das MT em relação aos controles. As alterações de volume cerebral nas MTC sugerem uma possível influência dos esteroides sexuais na neuroplasticidade cerebral. Há indícios de feminização nos cérebros das MT, mais evidente no CC, e, mais sutilmente, no córtex posterior superior frontal. O padrão de alterações de volume da SC na ínsula em dois grupos MT independentes pode ser um marcador da transexualidade e/ou ser um correlato cerebral do sofrimento associado com esta condição. A redução no valor AF no FLS direito sugere associação com a GD.

Descritores: identidade de gênero; pessoas transgênero; sexologia; imagem por ressonância magnética; cerebrum/anatomia & histologia; processamento de imagem assistida por computador.

ABSTRACT

Spizzirri G. Brain morphometry and Diffusion Tensor Imaging of white matter microstructure of male-to-female transsexuals before and during transsexualization [Thesis]. "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2016.

INTRODUCTION: Gender Dysphoria (GD) is the incongruence between sex at birth versus its perception and manifestation through individual behavior, and the suffering it is accompanied by. As for transsexuality, it has been suggested that the brain does not follow the same pattern as the rest of the body, since evidence has shown that certain brain regions in transsexual women (TW) – male biological sex – are similar to those in women with no GD. MRI-based studies have investigated brain morphometry through voxel based technique (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) to evaluate the microstructure of white matter (WM). Those studies have verified a number of regions with gray matter (GM) and white matter (WM) volume differences, as well as changes in the microstructure of WM through DTI between genders. **OBJECTIVES**: to investigate GM and WM volume changes through VBM, as well as the microstructure of WM through DTI in four groups of individuals. **METHODS**: A sample of 80 individuals was analyzed, as follows: 20 TW with GD not on sexual steroids, and 20 TW with GD on sexual steroids for at least one year (TWh), 20 men and 20 women (control groups). All were submitted to MRI in 1.5T equipment. Two image sequences were obtained from that exam: (1) T1 weighted images for VBM analysis in compliance with DARTEL protocol; and (2) diffusion weighted imaging through TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) to obtain fractional anisotropy (FA). In both methods statistical analysis was conducted through Statistical Parametric Mapping (SPM), Version 8. Comparisons between groups were conducted through covariance analysis (ANCOVA), available on SPM. *Post-hoc* tests were then applied to investigate volume differences. Regions of interest were analyzed after having been a priori defined through morphometric studies and DTI for sexual dimorphism and research work with TW. A priori presupposed, as well as non-predictable, results were reported to resist the statistical threshold of $p \leq 0.05$, corrected for multiple comparisons (Family Wise Error/FWE). Another criterion was that regions with at least 30 voxels would be mentioned. **RESULTS**: VBM showed: (i) GM volume increase in Brodmann 6 area in TWh; (ii) regions with GM volume decrease in the insula and in both brain hemispheres in TW; (iii) genu of corpus callosum volume increase in individuals who share female identity gender. DTI showed: FA lower values in right superior longitudinal fasciculus (SLF) and in the body of corpus callosum of TWh. **CONCLUSION**: significant regional brain volume differences assessed by VBM were detected in TW groups relative to controls. In the TWh group, brain volume changes suggest a possible influence of cross-sex hormone theraphy on brain neuroplasticity. There are some indication of feminization in the brains of TW individuals, most evidently in the CC and more subtly in the posterior superior frontal GM. The pattern of GM volumes alterations in the insula in the two

independent TW groups are novel; such finding may be a marker of transsexuality or be a brain correlate of the suffering associated with this condition. FA value reduction at right SLF has been suggested to be associated to GD.

Descriptors: gender identity; transgendered persons; sexology; magnetic resonance imaging; cerebrum//anatomy & histology; image processing, computer-assisted.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Gênero: uma breve contextualização histórica

A categoria gênero foi incluída no contexto social após a II Guerra Mundial em decorrência da desigualdade de poder entre o masculino e o feminino: preconizava-se a mudança da condição feminina como o sexo frágil (oprimido e submisso), que se encontrava excluído da sociedade profissional e política. O emprego da palavra gênero facilitou a observação dos papéis sociais, e das relações entre feminino e masculino. Há um consenso entre os historiadores de que as mudanças oriundas das guerras mundiais proporcionaram autonomia financeira e conquista de direitos políticos às mulheres, alterando a hierarquia entre elas e a falocracia[1].

Na década de 1960, o sexo frágil, já com o perfil de movimento feminista, ganha força, na medida em que pleiteia a igualdade das identidades sexuais independentemente do sexo biológico. Vários pensadores já relatavam que características comportamentais não necessariamente estavam associadas ao sexo de nascimento, mas sim a fatores culturais nos quais as pessoas estavam inseridas[1].

O início da década de 1970, em nosso país, foi um marco na revolução dos costumes e nos comportamentos sexuais desencadeados pela cultura *hippie*, que tem o seu paralelo com a revolução de Stonewall (final da década de 1960). Foi uma época que se caracterizou por uma série de conflitos entre a comunidade LGBT (lésbicas, *gays*, bissexuais e transgêneros) e a polícia, e que recebeu o nome de Greenwich Village, por fazer referência a um bar em Nova York, nos Estados Unidos, frequentado por indivíduos homossexuais que sofreram abuso de poder (físico e moral). Segundo os linguistas Dina Martins Ferreira e Tibério Caminha, essa foi uma época que deu impulso a movimentos de resistência, que, por sua vez, geraram novas atitudes, e novos conceitos e comportamentos vinculados à comunidade LGBT[2].

Os movimentos feministas, na década de 1980, reforçaram a categoria gênero, em detrimento da hegemonia social da heteronormatividade; outras identidades são reivindicadas, tais como os LGBTTTs (agora incluindo travestis e transexuais)[3].

Thomas Laqueur, historiador da Medicina, publicou, em 1994, o livro *Making sex – body and gender from the greeks to Freud*, no qual afirmava que era o gênero que constituía o sexo. Isto é, as diferenças entre os sexos eram uma invenção que remontava ao século XVIII. Até aquela época, havia o registro de um único sexo – o masculino; a mulher era considerada um macho incompleto. A partir de então, as diferenças foram reforçadas, e o registro de dois sexos foi instituído[4].

Nesse mesmo período, em 1990, a feminista Judith Butler questionou a categoria gênero assimilada ao sexo biológico, iniciando uma discussão crítica sobre as relações binárias, gênero/sexo, homem/mulher, sujeito/outro, em que confrontava os conceitos que postulavam que as identidades eram fixas e estáveis. Para essa autora, gênero é a estilização repetida do corpo, um conjunto de atos que sofrem mudanças durante a vida do indivíduo. Butler reconheceu que gênero se confronta com diversas modalidades de identidades, não estando relacionado à orientação sexual e tampouco a outros aspectos da sexualidade[5].

Para Joan Scott, uma das mais importantes teóricas sobre o uso da categoria gênero, a definição de gênero abarcaria vários aspectos interligados, ou seja, ela enfatiza a noção de gênero como um elemento constitutivo das relações sociais, fundamentado em diferenças pela escolha e *práxis* da sexualidade, percebido e catalogado dentro de relações de poder[1]. Daí compreendermos o poder falocrático em relação às consideradas minorias sexuais: lésbicas, *gay*, bissexual, travesti, transexual e transgênero (LGBTTT).

Para a autora, o gênero implica quatro elementos relacionados entre si[1]:

(1) símbolos culturalmente disponíveis que evocam representações múltiplas, frequentemente contraditórias;

(2) conceitos normativos que colocam em evidência interpretações do sentido dos símbolos, que tentam limitar e conter as suas possibilidades metafóricas e conceituais, expressas nas doutrinas religiosas, educativas, científicas, políticas e jurídica, e que, tipicamente, tomam a forma de uma oposição binária: afirmam, de forma categórica, o sentido do masculino e do feminino;

(3) representação binária dos gêneros; e

(4) identidade subjetiva.

Joan Scott reconhece que o uso do termo gênero enfatiza todo um sistema de relações que pode até incluir o sexo, mas que não é diretamente determinado por ele e nem determina a sexualidade do indivíduo[1]. Apesar disso, e, mesmo com a maior conscientização sobre a diversidade sexual, as produções culturais e seu consumo em larga escala, desde que não estejam incluídas na cultura heteronormativa, permanecem à margem da sociedade[2].

As contribuições de todos esses autores têm incorporado discussões sobre o termo gênero, evidenciando diferenças entre sexo e gênero.

1.2 Gênero nas ciências da saúde

Os primeiros relatos de pessoas que se percebiam desconfortáveis com o seu sexo atribuído ao nascer e faziam uso de vestimentas relacionadas ao outro sexo datam do final do século XIX, quando Richard Von Krafft-Ebing publicou *Psychopathia Sexualis* (1886). Na época, os indivíduos com orientação sexual homossexual e os TG eram considerados portadores de instinto sexual contrário ou invertido[6].

Já no início do século XX, em 1923, o médico alemão Magnus Hirschfeld cunhou o termo *travestismo* para uma categoria distinta dos homossexuais que incluía os indivíduos que se travestiam e aqueles com identidade sexual invertida. Na primeira metade desse século, foram poucos os registros de estudos na área; são dessa época os primeiros relatos de cirurgias para mudança de sexo[6], atualmente denominada cirurgia de redesignação sexual.

As questões relativas ao gênero ganharam terreno e se consolidaram no campo das ciências da saúde a partir da década de 1950. John Money, psicólogo neozelandês radicado nos Estados Unidos, numa série de artigos publicados sobre seu trabalho com pessoas hermafroditas nos boletins do Hospital Johns Hopkins, em 1955, introduziu a palavra "gênero" para diferenciar de "sexo", que estava tão somente associado às condições biológicas, além de cunhar os termos "identidade de gênero" e "papel de gênero" num momento em que essas demandas eram consideradas de menor importância nos cuidados de saúde[7,8].

Contemporaneamente a ele, dois outros estudiosos são de relevância histórica: (1) o médico alemão Harry Benjamin, que passou a viver nos Estados Unidos na década de 1940, revolucionou a área com sua empatia e coragem, numa época em que quase ninguém tinha ouvido falar em TG, e ainda chamou a atenção para a necessidade de os profissionais da saúde prestarem assistência a indivíduos desse grupo sexual. Benjamin dedicou-se, por décadas, ao estudo dessa área, que resultou no livro *The Transsexual Phenomenon* (1966), e à elaboração de uma escala para diferenciar travestis de transexuais, marco para os pesquisadores; e (2) o americano Robert Stoller, que trata, no seu livro *Sex and Gender* (1968), sobre as intervenções cirúrgicas em pessoas transexuais para adequar a anatomia genital ao sexo desejado[9]. Para Stoller, o sentimento de ser mulher ou homem era mais importante do que as características anatômicas[10].

1.3 Classificações diagnósticas e uso do termo gênero

A Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10), elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), inclui, na seção Transtornos de Identidade Sexual, o transexualismo, o travestismo de duplo papel ou bivalente e o transtorno de identidade sexual na infância. O transexualismo é definido como desejo de viver e ser aceito como pessoa do sexo oposto ao nascimento, acompanhado pelo sentimento de mal-estar em relação ao próprio sexo anatômico, e pela vontade de submeter-se à intervenção cirúrgica e ao tratamento hormonal, a fim de tornar o corpo tão conforme quanto possível ao sexo desejado. O travestismo de duplo papel ou bivalente caracteriza-se pelo uso de vestimentas do sexo oposto durante parte da existência, de modo a satisfazer a experiência temporária de pertencer ao outro sexo, mas sem o intuito de mudança cirúrgica do sexo de nascimento − não há excitação sexual nessa experiência. O transtorno de identidade sexual na infância se caracteriza pelo sofrimento persistente e pelo repúdio ao sexo de nascimento[11].

Constata-se, na CID-10, que não há alusão ao termo gênero entre as categorias diagnósticas, fato esse que está sendo revisto pelos consultores da OMS, cujas adequações serão efetuadas para a publicação da sua 11ª edição[12]. Por esse motivo, adotaremos nesse estudo, e em consenso com os trabalhos internacionais sobre o

tema, a classificação proposta pelo *Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais* (DSM) da Associação Psiquiátrica Americana (APA, 2000).

A primeira edição do DSM-I foi publicada em 1952, e a segunda, em 1968 (DSM-II). O DSM-III (1980) foi a primeira nosologia psiquiátrica que refletiu conceitos psiquiátricos contemporâneos, no qual foram abandonados em grande parte os modelos psicanalíticos usados nos DSM-I e DSM-II e empregados critérios diagnósticos mais detalhados e ateóricos, e é nele que o termo gênero aparece pela primeira vez entre os transtornos psicossexuais para categorizar o Transtorno de identidade de gênero (GID)[13]. O texto revisado do DSM III foi publicado em 1987 (DSM-III-TR)[14]. No DSM-IV (1994), gênero aparece para auxiliar na identificação de indivíduos que não estão confortáveis com o seu sexo de nascimento e/ou apresentam a necessidade de serem considerados como membros do sexo oposto. Ou seja, a identidade de gênero de um indivíduo não está somente relacionada à sua genitália[15]. O DSM-IV-TR (2000) considera a identidade de gênero um complexo sistema de crenças sobre a autossubjetividade em relação à masculinidade e à feminilidade, cujas funções são atribuídas culturalmente. A identidade de gênero se apresenta de acordo com a expressão do sexo (ou seja, como as pessoas exteriorizam sua masculinidade e/ou feminilidade na vida cotidiana), como as pessoas se sentem em relação ao seu sexo biológico e ao seu corpo físico, e, também, como percebemos respostas dos outros para suas expressões, sejam masculinas sejam femininas[16]. E o GID permanece como categoria diagnóstica.

O DSM-5 (2013) amplia a visão sobre gênero e sexo: sexo refere-se tanto a masculino quanto a feminino, relacionado aos aspectos biológicos (compreendidos no contexto da capacidade reprodutiva) como: cromossomos sexuais, gônadas, hormônios sexuais, e genitália interna e externa não ambíguas; e gênero é utilizado para designar o papel social − menino ou menina, homem ou mulher, que, na maioria das pessoas, está relacionado ao sexo de nascimento. Entretanto, o desenvolvimento individual do gênero sofre influências biopsicossociais e nem todos os indivíduos se percebem como homens ou mulheres[17].

Daí, várias classificações:

(1) *designação de gênero* refere-se à designação inicial como homem ou mulher, e, geralmente, isso ocorre ao nascimento e, por conseguinte, cria-se o "gênero de nascimento";

(2) *distúrbios do desenvolvimento sexual* (DDS) denotam condições inatas de desvios somáticos do trato reprodutivo e/ou discrepâncias entre os indicadores biológicos pertinentes ao masculino e feminino;

(3) *identidade de gênero* (GI) é uma categoria da identidade social e refere-se à identificação do indivíduo como homem ou mulher, ou, ocasionalmente, com alguma categoria diferente de homem ou mulher;

(4) *transgênero(s)* (TG) refere-se ao amplo espectro de indivíduos que transitoriamente ou persistentemente não se identificam com o seu sexo de nascimento;

(5) *transexual* é quem não se identifica como seu sexo de nascimento e que procura adequar ou passou por uma adequação para o gênero desejado, o que, em vários, mas não em todos os casos, envolve uma transição somática por tratamento hormonal e cirurgia genital (cirurgia de redesignação sexual);

(6) *disforia de gênero* (GD) refere-se à incongruência entre o sexo de nascimento *versus* como ele é percebido e manifestado no comportamento do indivíduo, o que vem acompanhado por angústia. Embora nem todos os indivíduos venham a sentir desconforto com o resultado de tal incongruência, muitos sentirão se as intervenções desejadas sobre o físico, por meio de hormônios e/ou cirurgias, não estiverem disponíveis.

Por essas razões, a GD do DSM-5 é, sem dúvida, clinicamente mais relevante do que o GID do DSM-IV-TR, porque se concentra na "disforia" como um problema clínico em vez da GI *per se*. Entre outras modificações, o DSM-5 incluiu o DDS com GD entre os especificadores para os critérios diagnósticos[17]. Entretanto, os especificadores para atração sexual foram removidos, enquanto no DSM-IV-TR, era especificado por quem o indivíduo com GID referia atração sexual, ou seja, homens, mulheres, ambos ou por nenhum deles[16]. No entanto, antes do DSM-IV, Blanchard, em 1985, propôs uma tipologia para as pessoas com GID que nasceram com o sexo

masculino, ou seja: (1) homossexual (androfílicas) para aquelas que referem atração sexual por homens; (2) não homossexual, para as que são atraídas sexualmente por: (i) mulheres (heterossexual/ginefílicas), (ii) homens e mulheres (bissexual), (iii) nenhum deles (assexual)[18,19]; além disso, o autor sugere para as mulheres transexuais que referem atração sexual por fantasias e/ou pensamentos de si mesmas enquanto mulheres sejam aqui classificadas como autoginefílicas[20]. Blanchard e outros autores afirmam que as questões relacionadas ao gênero, geralmente, começam cedo, mas não sempre, na vida dos transexuais homossexuais. Além disso, para os transexuais não homossexuais, as questões relacionadas ao gênero tendem a apresentar-se em períodos posteriores do desenvolvimento psicossexual[21-23]. Embora a última versão do DSM não inclua especificadores de atração sexual, a tipologia proposta por Blanchard permanece sendo empregada[24]. Na Tabela 1, encontram-se descritos os critérios diagnósticos em adultos e adolescentes adotados pelo DSM-5 para GD[17]:

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de disforia de gênero do DSM-5

DISFORIA DE GÊNERO EM ADOLESCENTES E ADULTOS (302.85)
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: ▪ Incongruência acentuada entre o gênero experimentado/expresso e as características sexuais primárias e/ou secundárias (ou, em adolescentes jovens, as características sexuais secundárias previstas); ▪ Forte desejo de livrar-se das próprias características sexuais primárias e/ou secundárias em razão de incongruência acentuada com o gênero experimentado/expresso (ou, em adolescentes jovens, desejo de impedir o desenvolvimento das características sexuais secundárias previstas); ▪ Forte desejo pelas características sexuais primárias e/ou secundárias do outro gênero; ▪ Forte desejo de pertencer ao outro gênero (ou a algum gênero alternativo diferente do designado); ▪ Forte desejo de ser tratado como o outro gênero (ou como algum gênero alternativo diferente do designado); ▪ Forte convicção de ter os 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.
Especificar se: Com um transtorno do desenvolvimento sexual (p. ex.: distúrbio adrenogenital congênito, como hiperplasia adrenal congênita ou síndrome de insensibilidade androgênica).
Especificar se: Pós-transição: O indivíduo fez uma transição para uma vida em tempo integral no gênero desejado (com ou sem legalização da mudança de gênero) e fez (ou está se preparando para fazer), pelo menos, um procedimento médico ou um regime de tratamento transexual – a saber, tratamento hormonal transexual regular ou cirurgia de redesignação de gênero confirmando o gênero desejado (p. ex.: penectomia, vaginoplastia em um gênero masculino ao nascimento; mastectomia ou faloplastia em um gênero feminino ao nascimento).

1.4 Transexualidade: aspectos clínicos e epidemiológicos

Embora a CID-10 adote a categoria diagnóstica transexualismo para descrever tal condição[11], o sufixo '-ismo' pressupõe doença[25]. Por essa razão e em acordo com os conceitos atuais que desvinculam a GI de situações essencialmente patológicas, empregaremos a transexualidade a determinado tipo de população: *mulheres transexuais* (MT) irão se referir a pessoas adultas que nascem com o sexo masculino e que se identificam com o gênero feminino que apresentam GD; e *homens transexuais* (HTS), a indivíduos do sexo feminino adultos que se identificam com o gênero masculino com GD. Vale lembrar que as MT e os HTS podem ou não apresentar GD, segundo o DSM-5.

Pessoas que se identificam como transexuais reportam na sua história desconforto persistente com o sexo que lhe foi designado no nascimento e apresentam uma forte identificação com o gênero oposto ao seu sexo de nascimento. Muitos relatam sintomas significativos de estresse psicológico e procuram tomar medidas para alterar as características de seus corpos (por exemplo, por meio do uso de hormônios sexuais e cirurgia plástica), de forma a se adequarem, o mais próximo possível, ao gênero atribuído[26].

Foram investigados sintomas psiquiátricos numa amostra de 305 adultos que preenchiam os critérios para GID do DSM-IV-TR[16]. Verificou-se que 38% do total apresentavam um transtorno mental associado ao momento da coleta dos dados e quase 70% reportavam um diagnóstico psiquiátrico ao longo de suas vidas. Outro estudo apontou uma prevalência maior para episódio depressivo, tentativas de e/ou suicídio e história de trauma durante a infância. Mais especificamente, pessoas que apresentam transtorno ansioso associado ao GID tendem a apresentar mais problemas psiquiátricos que a população em geral, além de serem, junto com os transtornos afetivos, os distúrbios mais frequentes nessa população[27]. O uso abusivo de substâncias psicoativas ilícitas ou sem prescrição médica é outro aspecto relevante: 10% dos TG referiram tratamento para uso abusivo de substâncias em uma pesquisa realizada na população americana[28].

A associação entre transtornos dissociativos, traumas durante a infância e insatisfação com o próprio corpo foram investigados em 118 indivíduos com GD. Verificaram-se: praticamente um terço deles (29,6%) apresentava algum sintoma

dissociativo; alta prevalência de episódio depressivo ao longo da vida (45,8%); tentativas de suicídio (21,2%); traumas durante a infância (45,8%), estes mais frequentes em indivíduos que preenchiam os critérios diagnósticos para qualquer tipo de transtorno dissociativo. A pesquisa sugere que o alívio do sofrimento associado à GD correlacionava-se ao tratamento dirigido à cirurgia de redesignação sexual[29].

No Brasil, a série de intervenções para as MT e os HTS que recebem o diagnóstico de transexualismo pela CID-10[11], que se inicia com a avaliação psiquiátrica, seguida de acompanhamento psicoterapêutico, endocrinológico (hormonioterapia), urológico, ginecológico e cirurgia de redesignação sexual, recebe o nome de *processo transexualizador*. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) conta com uma equipe multidisciplinar de atendimento aos transexuais com GD, da qual o Grupo de Estudos em Sexualidade Humana (ProSex) do Instituto de Psiquiatria (IPq) do HC-FMUSP faz parte, sob a coordenação da Profa. Dra. Carmita Abdo.

Vale a ressalva de que não há estudo epidemiológico sobre a prevalência dessa população que tenha sido conduzido nos Estados Unidos e no Brasil, entretanto, são estimados em torno de 1:100.000 a 1:2.900 em artigos europeus e asiáticos[30]. Recentemente, Arcelus *et al*. (2015) demostraram, por meio de um estudo de metanálise, que tem havido aumento da prevalência da transexualidade com GD ao longo do tempo. Países que usaram o mesmo banco de dados relatam que, cada vez mais, pessoas procuraram auxílio clínico, seja para o tratamento hormonal (e/ou) seja para solicitarem a cirurgia de redesignação sexual. A prevalência metanalítica geral da transexualidade com GD verificada neste estudo é de 4,6 em 100.000 mil pessoas, sendo maior para as MT (6,8 em 100 mil) do que os HTS (2,6 em 100 mil). Ainda que a proporção entre sexos tenha se aproximado de 1:1, a relação entre MT e HTS foi de 2,6:1. A maior prevalência constatada ao longo dos anos é em decorrência, provavelmente, de uma multiplicidade de fatores, que incluem: o aumento da visibilidade dos TG nos meios de comunicação; maior conscientização dessas pessoas sobre a disponibilidade de tratamento; além da maior tolerância social[31].

Foi realizada uma pesquisa com 8.064 pessoas, entre 15 e 70 anos de idade, na Holanda. Averiguou-se que 4,6% dos que nasceram com o sexo masculino e 3,2% das que nasceram com sexo feminino disseram ser ambivalentes em relação à GI, e

1,1% do sexo masculino e 0,8% do sexo feminino relataram serem TG. Não se sabe, porém, quantos dessa amostra buscaram avaliação e/ou tratamento[32].

Um estudo sueco avaliou a incidência e prevalência dos pedidos de forma legal (jurídica) para a cirurgia de redesignação sexual entre 1960 e 2010. Matricularam-se 767 pessoas, destas, 89% foram submetidos à cirurgia. A incidência de requisições aumentou, significativamente, de 0,16 para 0,42/100.000/ano para os HTS e de 0,23 para 0,73/100.000/ano para as MT, sendo que o aumento mais pronunciado de procura ocorreu após 2000. O número dos HTS e das MT que se inscreveram oscilou ao longo dos anos, mas permaneceu estável, entre 1:1,66, durante o período do estudo[33].

Apesar de a conscientização pública sobre o amplo espectro de pessoas TG estar se desenvolvendo[34], a compreensão científica sobre o fenômeno do desenvolvimento da GI ainda é limitada. Não há nenhuma evidência de que o ambiente social pós-natal desempenhe um papel crucial na determinação da GI, entretanto, as relações entre as diferenças sexuais estruturais e funcionais de várias áreas do cérebro em relação às variações hormonais no ambiente intrauterino têm sido verificadas, segundo Bao e Swaab[35].

1.5 Fatores biológicos relacionados à transexualidade

A distinção da genitália acontece nos dois primeiros meses após o início da gestação, ao passo que a diferenciação sexual cerebral ocorre numa fase posterior (segunda metade da gravidez), na qual oscilações da testosterona masculinizam o cérebro fetal, ao passo que, na sua ausência, o cérebro se feminiza, logo, as duas fases podem ser independentes. Em algumas situações, como na transexualidade, tem-se sugerido que o cérebro não segue o mesmo padrão que o resto do corpo, assim sendo, características da anatomia cerebral podem refletir processos causais que determinam a GI, conforme referem Swaab e Garcia-Falgueras (2009)[36] − *vide* Anexo A.

Corroborando essa teoria, estudos *post mortem* cerebrais revelaram que as MT apresentavam determinadas regiões cerebrais com características femininas. Dois

destes estudos mostraram que a subdivisão do leito do núcleo da estria terminal (BSTc), em relação ao seu tamanho e ao número de neurônios, era semelhante à das mulheres nas MT[37,38]. Outro estudo apontou que o volume e a densidade intersticial do terceiro núcleo do hipotálamo anterior (INAH3) também eram parecidos com os das mulheres nas MT[36].

Vale a informação de que os hormônios influenciam o desenvolvimento cerebral e podem estar relacionados com as alterações neuroanatômicas nas MT, tanto que se demonstrou que os níveis hormonais naturais circulantes nas MT adultas não diferem significativamente dos indivíduos masculinos[37,38].

Por sua vez, estudos que investigaram o dimorfismo sexual cerebral *in vivo* por meio de neuroimagens constataram inúmeras diferenças de volumes totais e regionais cerebrais entre homens e mulheres[39-42]. Além do mais, os resultados destas pesquisas têm colaborado na compreensão de que a diferenciação sexual cerebral ocorre em uma etapa futura em relação ao desenvolvimento da genitália durante a gestação[37,38,43], entretanto, poucas são as pesquisas que consideraram o dimorfismo sexual cerebral em indivíduos transexuais. Especificamente, os estudos por neuroimagens que contemplaram os indivíduos transexuais serão comentados mais adiante, ainda neste capítulo.

Em relação aos fatores genéticos, foi observado que a aromatase (CYP19A1), de um lado, é a enzima que converte a testosterona em estrogênio, cujo desenvolvimento está ligado à GI feminina e, de outro, são relatos de casos de mulheres 46 XX com hiperplasia adrenal congênita que transportam uma mutação da aromatase cujos comportamentos estão identificados ao gênero masculino[37,38]. O envolvimento de fatores genéticos circunscritos à transexualidade é oriundo, sobretudo, de estudos familiares[44], de casos de gêmeos clivados pela transexualidade[44], e de pesquisas de genética molecular de certos polimorfismos do sistema de genes androgênicos e estrogênicos[44]. Especialmente, o receptor androgênico (AR), que está localizado no cromossomo X, está comprometido na diferenciação do córtex cortical cuja existência de um alelo com um pequeno número de repetições de CAG confere uma funcionalidade mais eficiente desse receptor, associada à masculinização do córtex na adolescência[44]. E, ainda, foram identificados dois subtipos de receptores estrogênicos: o ERα e o ERβ; o subtipo beta é claramente

mais expressivo em várias regiões cerebrais, e o receptor ERα está primariamente envolvido na masculinização, enquanto o ERβ tem um papel predominante na "defeminização" dos comportamentos sexuais[45]. Além disso, estudos em animais demonstraram que a exposição pré-natal à testosterona tem função elementar na diferenciação sexual neural e comportamental: a testosterona se coliga e aciona os ARs, que são convertidos em estrógenos pela aromatase (CYP19A1) no cérebro e, por consequência, irão ativar os ERα e o ERβ − a masculinização está diretamente relacionada à ativação do AR, ou, indiretamente, pela ativação dos ERα e ERβ[46-48].

Tendo em vista o exposto, os genes codificados como ERβ, AR e CYP19A1 são candidatos razoáveis na busca por genes que possam estar associados à transexualidade. Estudos que analisaram esses genes tiveram resultados discordantes: (1) um trabalho com 29 MT identificou associação significativa com polimorfismos dos nucleotídeos CA no ERβ (P = 0,03), entretanto, não houve diferença em relação aos outros dois polimorfismos estudados[49]; (2) um com 112 MT foi encontrada associação significativa entre polimorfismos do gene longo do AR e transexualidade (P = 0,04)[50]; (3) um com 168 HTS e 74 MT; não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos[51]; e (4), recentemente, um outro sobre a possibilidade de os genes ERβ, AR e CYP19A1 estarem envolvidos na etiologia da transexualidade − 273 HTS e 371 mulheres (grupo-controle) participaram do estudo − e se constatou que os HTS diferiam, significativamente, dos controles na repetição do tamanho médio do polimorfismo dos ERβ (P = 0,002), o que não foi observado em relação aos outros dois polimorfismos[52].

1.6 Recursos para obtenção de imagens cerebrais *in vivo*

Na década de 1920, a pneumoencefalografia era o único método invasivo (e doloroso) capaz de obter imagens de regiões cerebrais para fins propedêuticos: o ar (oxigênio ou hélio) era introduzido na região lombar com a pessoa na posição ereta no espaço subaracnoideo, ascendia às cisternas basais e ao espaço aracnoide, tornando radiopacos os espaços preenchidos pelo líquido cefalorraquidiano[53].

Os avanços das ciências, em várias áreas do conhecimento, permitiram ao engenheiro britânico Godfrey Newbold Hounsfield conceber a ideia de construir o

tomógrafo em 1967, e, após 4 anos, o primeiro paciente foi submetido a esse procedimento. Hounsfield foi agraciado com o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina por ter participado da criação do diagnóstico de doenças pela tomografia computadorizada (TC)[54]. A TC baseia-se no princípio de que as diversas composições e texturas dos tecidos absorvem a radiação X de forma heterogênea, ou seja, os fótons de raios X, emitidos a partir de uma fonte, atravessam o tecido a ser estudado e são detectados por um filme radiográfico; os tecidos com maior densidade absorverão mais radiação (por exemplo, os ossos) e o inverso para os menos densos; essas diferenças serão traduzidas numa escala de tons de cinza, gerando uma imagem. Cada pixel da imagem corresponde à média da absorção dos tecidos nessa região, expresso em unidades de Hounsfield[55].

Enquanto a TC fornecia uma avaliação estática do cérebro, também na década de 1970, a tomografia por emissão de fótons únicos (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (TEP) se desenvolveram. Em linhas gerais, elas consistem na injeção de um radiofármaco para extrair informações da sua distribuição que serão captadas pelos sinais de radiação emitidos e pela reconstrução dessas projeções em imagens, para apresentar os conteúdos em cortes ou volumes. A grande vantagem dessas técnicas é que elas podem acompanhar um determinado processo biológico. Além disso, a possibilidade de quantificar parâmetros fisiológicos, com processamentos adequados, as tornou particularmente úteis para análises de informações distribuídas no espaço e no tempo[53,56].

A ressonância magnética (RM), durante o final da década de 1970 e início de 1980, se consolidou como uma nova técnica para aquisição de imagens cerebrais. É segura por não empregar radiação ionizante, além de exibir características dos diferentes tecidos orgânicos. A técnica para obtenção das imagens por ressonância magnética (RMI) consiste em captar as variações de onda produzidas dentro de um campo magnético[57], em outras palavras e como exemplo, quando estamos diante de uma caixa acústica emitindo som, os comprimentos de onda produzidos pelas variações sonoras ressonam em diferentes amplitudes que nos são perceptíveis.

No caso da RM, o átomo consiste em um núcleo composto por prótons e nêutrons, orbitando ao seu redor uma nuvem de elétrons. Apesar de o núcleo se constituir quase totalmente da massa do átomo, a sua neutralidade elétrica depende

da interação entre prótons (positivos) e elétrons (negativos), que têm a mesma intensidade do número de nêutrons, geralmente desigual ao número de prótons no núcleo. Essa diferença é chamada de resultante ou momento angular: se não há desigualdade, a resultante é zero e diferente de zero para qualquer outra combinação, assim sendo, os átomos com a resultante ímpar serão os apropriados para produzir um sinal em RM. Os átomos de hidrogênio compõem mais de dois terços do número de átomos do nosso organismo, e, além de estarem presentes em todas nossas células, possuem apenas um próton associado a uma resultante angular (spin), portanto, como são altamente magnéticos, se fazem candidatos ideais para a RM[58].

Imaginemos, agora, uma barra magnética. Ela possui dois polos orientados para o norte e para o sul, em que colocamos setas com sentidos opostos para melhor visualizar essa representação; todos os núcleos dos átomos possuem essa propriedade, porém, na ausência de um campo magnético, as setas estarão apontando para sentidos aleatórios no espaço. Quando as setas são submetidas a um campo magnético poderoso, como, por exemplo, um aparelho de ressonância magnética de 1,5 Tesla (T) − 1 Tesla equivale a 10000 Gauss, e o campo magnético da Terra é de 0,5 Gauss −, praticamente a metade dos prótons alinha-se a favor ou contra esse campo, com uma pequena predominância de prótons no mesmo sentido ao campo. O somatório desses momentos (setas) produzirá uma única seta (vetor resultante), e, apesar de essa diferença ser ínfima, ela é suficiente para produzir um sinal em RM[55] (*vide* Figura 1, a seguir).

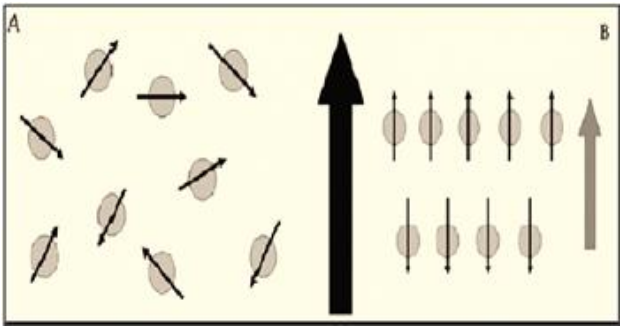

Figura 1 - Ilustração dos spins magnéticos.
(A) fora do campo magnético apontando aleatoriamente;
(B) orientados em relação a um campo magnético principal, ⬆ indica o vetor resultante[I].

[I] Disponível em: <http://www.scielo.br/img/revistas/cr/v39n4/a51fig01a.gif>. Acesso em: 07 jan. 2016 (modificado).

Além de os átomos de hidrogênio possuírem um spin, eles têm outra propriedade, ou seja, a de se deslocar em torno do eixo do campo magnético. Neste caso, a ressonância será a frequência do spin girando ao redor desse eixo − movimento de precessão (Figuras 2 e 3, a seguir) (fenômeno definido pelo físico britânico Joseph Larmor), que depende da intensidade do campo magnético aplicado e do núcleo usado. Por exemplo, num campo de 1,5T, a frequência de Larmor para o hidrogênio é de, aproximadamente, 64MHz, ou seja, o spin faz 64 milhões de voltas por segundo em torno do eixo paralelo ao campo magnético[55,58].

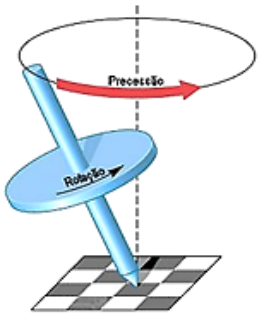

Figura 2 - Movimento de rotação e precessão. Por exemplo, de um pião girando fora do eixo vertical[II].

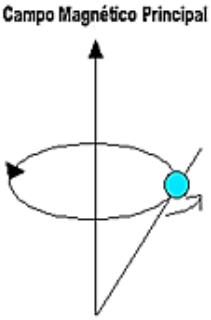

Figura 3 - Átomo de hidrogênio em precessão sob influência de um campo magnético[III].

Já o vetor resultante deverá ser deslocado de posição para induzir a formação de uma corrente elétrica que será captada por um magneto no aparelho de RM. O aparelho de RM, sendo sensível às variações de posição e por meio dessa onda de energia, infere a posição espacial (coordenadas x, y, z) (*vide* Figura 4). Para alterar a direção e o sentido do vetor resultante, ondas de radiofrequência (RF), transparentes

[II] Disponível em: <http://astro.if.ufrgs.br/fordif/node8.htm>. Acesso em: 06 set. 2015.

[III] Disponível em: <http://neuropsicotech.blogspot.com.br/2011/07/como-funciona-geracao-de-imagens-por.htm>. Acesso em: 06 set. 2015.

ao corpo humano, são emitidas e devem estar em sintonia com a frequência da ressonância do sistema[55].

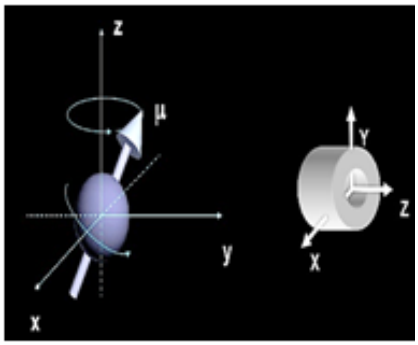

Figura 4 - Coordenadas no Espaço (x, y, z): Eixo Longitudinal e Plano Transversal[IV]

Pulsos de RF fazem com que os prótons mudem para um estado de maior excitação ou de maior energia; o intervalo de tempo para que eles retornem ao estado anterior – de menor energia – é chamado de Tempo 1 de relaxamento ou T1. Para adquirir uma imagem em RM, vários pulsos de RF deverão ser emitidos, aguardando o tempo de relaxamento para emissão de um novo pulso. Portanto, a cada intervalo de tempo (echo time), um novo pulso de RF é aplicado, e, por conseguinte, os prótons alinham-se no plano desviado. Além disso, cada próton tem seu próprio campo magnético, que, ao se desorganizar, afetará núcleos vizinhos em uma reação simultânea. Essa relação próton-próton (ou spin-spin) é chamada de Tempo 2 de relaxamento ou T2, portanto, T2 nunca será maior que T1[59].

O contraste da imagem final pode ser determinado pelos parâmetros ponderados em T1, T2 ou densidade de prótons (DP). Nas imagens ponderadas em T1, os tecidos com T1 longo aparecem com baixa intensidade (hipossinal), e os tecidos com T1 curto, com alta intensidade (hipersinal). O inverso ocorre para imagens em T2 − T2 curto igual à hipossinal e T2 longo igual à hipersinal. Nas imagens ponderadas em DP (*vide* Figura 5, a seguir), o contraste T1 e T2 são minimizados, e a imagem representa a densidade de prótons no tecido. Por isso, em regiões com acúmulo de água, observamos hipersinal na imagem DP, ou seja, com intensidade de brilho mais forte ou tonalidade mais clara[57,59].

[IV] Disponível em: <http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/index.php/ressonancia-magnetica/principios-fisicos-resso/coordenadas-no-espaco-x-y-e-z-eixo-longitudinal-e-plano-transversal>. Acesso em: 06 set. 2015.

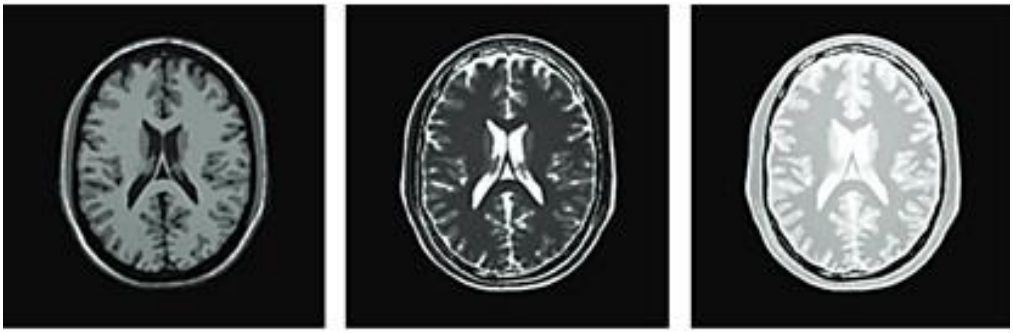

Figura 5 - Exemplos de imagens por ressonância magnética: *ponderadas* em T1, T2 e DP, respectivamente[V].

Assim como na TC, a RM produz imagens estáticas, entretanto, as imagens obtidas por RM funcional (fRMI) representam mais um avanço para entendimento do funcionamento cerebral. A fRMI baseia-se na premissa de que, para que um processo mental ocorra, os neurônios envolvidos exigiriam mais energia, obtida, principalmente, de oxigênio que é transportado pela hemoglobina (oxi-hemoglobina) até o cérebro. Com o aumento da atividade em uma região cerebral, mais sangue oxigenado chega a esse local, o que resulta na diminuição do sangue oxigenado nos microvasos em torno da região ativada. Outro aspecto importante é que a oxi-hemoglobina tem um campo magnético fraco, ao invés da hemoglobina sem oxigênio, que tem suscetibilidade magnética, ou seja, é atraída por um campo magnético. Temos, então, duas situações que dependem das propriedades magnéticas do meio em que se encontram os núcleos de hidrogênio: uma de repouso e a outra em que a região está ativada. Com valores diferentes, a diferença entre eles indica, indiretamente, o grau da atividade neuronal na região. Esse mecanismo é a base do contraste utilizado na maioria dos experimentos de fRMI e é conhecido como contraste BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*)[59,60], originalmente descrito por Ogawa *et al*. em 1990[61]. Assim sendo uma inferência a partir da resposta hemodinâmica, e não da resposta neuronal por si, é uma ferramenta útil em estudos experimentais e de controles[60].

Nesse estudo, as RMI foram analisadas por meio de duas técnicas: *Morfometria Baseada no Voxel* (voxel-based morphometry/VBM) e por *Imagens de Tensores de Difusão* (*Diffusion Tensor Imaging*/DTI).

[V] Fonte: Disponível em: <image/jpeg;base64>. Acesso em: 07 jan. 2016.

1.6.1 Morfometria baseada no voxel

A avaliação das alterações volumétricas cerebrais por RMI, em estudos caso-controle, pode ser realizada por meio de técnicas manuais ao se delinear uma *região de interesse* (ROI). Apesar de este método ser convencional, ele é empregado há décadas, em estudos de pacientes com transtornos psiquiátricos e/ou neurológicos. Muito embora ele apresente algumas limitações: primeira, por ser um método que depende do observador, portanto, sujeito a equívocos e vieses; segunda, consiste na dificuldade na demarcação dos contornos de estruturas cerebrais não envolvidas pela substância branca (SB); terceira, por ser trabalhoso, uma vez que o pesquisador deve delimitar manualmente a ROI em diversos cortes sucessivos, em que a estrutura de interesse estiver presente. Por essas razões, este método é empregado em estudos com suposições consistentes de alterações envolvidas com a fisiopatologia do transtorno investigado[62].

Mais recentemente, surgiram métodos que permitem comparações estatísticas "voxel a voxel" de forma automatizada entre os grupos[63]. A imagem digitalizada é proveniente de uma matriz numérica e cada ponto da matriz é denominado voxel (Volume Element ou Volume cell – elemento de volume tridimensional da imagem), em outras palavras, o voxel é o paralelo em três dimensões do pixel[62] (*vide* Figura 6, a seguir).

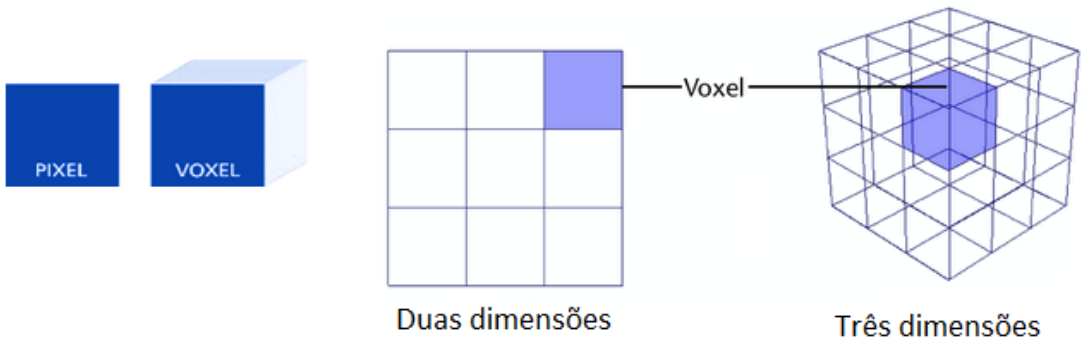

Figura 6 − Ilustração: pixel *versus* voxel[VI].

[VI] Disponível em: <https://carestreamdentalblogdotcom1.files.wordpress.com/2014/02/pixel-voxel.jpg> (modificado). Acesso em: 07 jan. 2016.

Para a aplicação da análise estatística "voxel a voxel" pelo programa *Statistical Parametric Mapping* (SPM), que trabalha sobre a plataforma MATLAB (*Mathworks Inc*, Sherborn, MA, USA), alguns passos deverão ser executados[62]:

a) conversão da imagem para a forma *Analyse*, e demarcação da "comissura anterior" [f(x,y,z)=(0,0,0)] para ser o ponto de origem conforme o *Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano*[64];
b) reorientação da imagem pelo acordo neurológico;
c) normalização espacial dentro do protótipo definido pelo "modelo ideal" (*template*) padronizado no *International Consortium for Brain Mapping* e o projeto P-20 do National Institute of Health (NIH P-20)[VII], acercando-se do espaço descrito no *Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano*[64], em outras palavras, realinhar tendo como guia outra imagem cerebral;
d) segmentação das imagens normalizadas com a finalidade de extrair o tipo de substância a ser estudado, por exemplo, a imagem do compartimento de substância cinzenta (SC);
e) suavização das imagens com um filtro gaussiano que é empregado para borramento e diminuição do ruído. No processo de suavização, é obtida a média de cada ponto da imagem com os pontos vizinhos em conjunto, provocando como resultado o borramento das margens das formas nos dados que foram suavizados. O papel da suavização é eliminar os sinais de alta frequência reforçando os de baixa frequência, reduzindo as variações originadas pelas diferenças individuais na anatomia dos sulcos e giros[63]; e
f) aplicação de um teste estatístico para cada voxel das regiões cerebrais. Mapas estatísticos paramétricos serão gerados e deduções sobre as alterações entre os grupos poderão ser feitas.

[VII] Disponível em: <http://www.med.umich.edu/obgyn/HealthyServicesResearch/nihp20.htm>.

A VBM otimizada representa um avanço em relação ao seu antecessor – VBM padrão −, descrito acima, e permite que, após a orientação das imagens, uma etapa "inicial de segmentação" seja realizada, e seu compartimento, a ser estudado, será normalizado para uma imagem *a priori*, da qual serão obtidos os parâmetros de deformação dessa imagem. Tais parâmetros serão utilizados para a normalização espacial das imagens originais e, posteriormente, para nova segmentação dessas imagens normalizadas e para *modulação* das imagens segmentadas pelo determinante jacobiano[39]. Ilustrando: imaginemos uma estrutura cerebral minúscula, porém com alta intensidade de sinal, quando é realizada a normalização dessa estrutura, originalmente pequena, ela terá o seu volume expandido, perdendo sua característica anatômica original; e o inverso acontece em uma estrutura de maior volume, mas com baixa intensidade de sinal. A função do determinante jacobiano é devolver a estrutura de sua característica anatômica padrão, e, com a modulação as imagens segmentadas, passam a representar mapas de volume absoluto, permitindo a realização de testes estatísticos da diferença volumétrica regional entre os grupos, enquanto o VBM padrão não permitia essa possibilidade, e sim a análise da diferença da densidade (concentração)[62]. Nesse estudo, foi realizada uma técnica mais aprimorada por VBM, a ser mencionada no subcapítulo 3.5.

1.6.2 Imagens por tensores de difusão

A DTI surgiu como método em 1994 e revolucionou o exame da densidade dos feixes mielinizados na SB, por meio da quantificação da difusão da água no tecido cerebral e da anisotropia desse movimento de difusão. O método baseia-se na detecção e aferição do deslocamento de moléculas de água, chamado de difusão, que se deve à energia cinética molecular, influenciada por fatores como temperatura, presença de barreiras e peso molecular. O padrão de restrição da difusividade da água em determinadas direções fornece informações estruturais relevantes. A difusão da água na SB é mais rápida no sentido das fibras do que no perpendicular a elas. Essa diferença de movimentação é denominada difusão anisotrópica, e essas propriedades de difusividade na SB são a base do DTI (*vide* Figura 7, a seguir). As

aferições são realizadas em múltiplas direções, e, por meio da decomposição tensorial, são extraídas as difusividades paralelas e perpendiculares das fibras. Essas difusividades são utilizadas para calcular índices, como a anisotropia fracionada (AF), a difusividade radial (RD), axial (AD) e a média da difusividade (MD)[65].

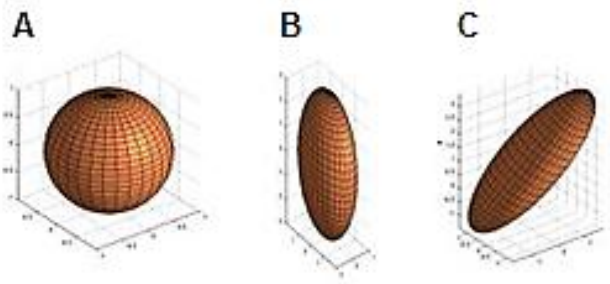

Figura 7 - Ilustração dos tensores de difusão:
(A) geometria isotrópica;
(B) geometria anisotrópica com grau de isotropia no plano horizontal;
(C) geometria anisotrópica[VIII].

O modelo comumente empregado, que representa a decomposição tensorial, é uma elipsoide. A difusão ao longo do eixo máximo da elipsoide representa a difusividade longitudinal ou axial, sendo este o *autovetor principal* V_1, mais os autovetores menores V_2 e V_3. A forma da elipsoide se faz pelo cálculo da AF, ou seja, pelas diferenças entre os três autovalores $-\lambda_1$, λ_2 e λ_3[66] (*vide* Figura 8, a seguir). Portanto, a AF estará aumentada quanto maior for a diferença entre a difusividade por toda a extensão do eixo principal em relação aos dois eixos com menores valores.

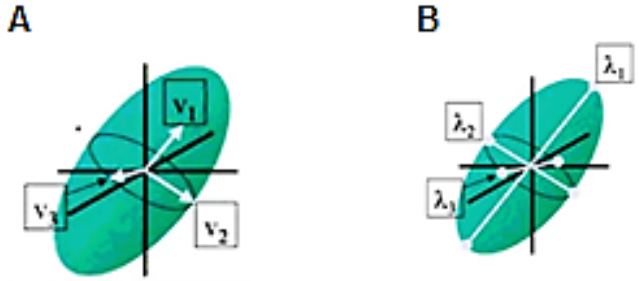

Figura 8 - Representação da elipsoide.
(A) autovetores V_1, V_2 e V_3 (três vetores que definem a orientação);
(B) autovalores λ_1, λ_2 e λ_3 (três números que definem a forma)[IX].

[VIII] Disponível em: <https://www.google.com/url>. Acesso em: 07 jan. 2016 (modificado).

A AF tem sido o principal parâmetro utilizado, fornecendo um mapa bidimensional em escalas de cinza, e é também elevada na SB, não só refletindo a natureza anisotrópica da difusão ao longo dos tratos, mas também se aproximando de zero no líquido cefalorraquidiano (LCR), em que a difusão se dá por igual em todas as direções (difusão isotrópica). Outra característica vantajosa do DTI é a possibilidade de extrair não só a magnitude das difusividades, mas também o alinhamento em três dimensões (3D). Foram desenvolvidos esquemas de codificação por cores para visualização dessas informações tridimensionais em duas dimensões: o mais propagado é o esquema vermelho-verde-azul (RGB), no qual as fibras dispostas na orientação direita-esquerda são visualizadas em vermelho (eixo x), as que cruzam ântero-posteriormente são verdes (eixo y); e as fibras que seguem ínfero-superiormente são visualizadas em azul (eixo z)[65,67].

Por volta do ano de 2000, as informações tridimensionais obtidas pelo DTI puderam ser aproveitadas para produzir imagens em 3D dos trajetos dos feixes de SB. Essas metodologias simplificavam o campo tensorial para um campo vetorial de acordo com a direção do vetor principal, partindo do pressuposto de que esse vetor resultante representava o movimento da água nas fibras e apontava para a própria posição geométrica da fibra – mas ainda não está bem estabelecido a qual componente celular o sinal de DTI apresenta maior sensibilidade. A mielina, possivelmente, é um dos principais componentes, pois as doenças desmielinizantes cursam com áreas de redução significativa da anisotropia. No entanto, foi demonstrada anisotropia similar em nervos mielinizados e não mielinizados, sugerindo que a presença de mielina não é condição fundamental para ocorrência de difusão anisotrópica. Há outros componentes que podem estar relacionados à difusividade, tais como o diâmetro axonal, a composição e o volume da matriz extracelular. De um lado, a utilização do DTI na prática clínica tem mostrado diversas limitações até o momento; várias condições patológicas podem reduzir a AF, tais como o edema, a desmielinização, a gliose e os processos inflamatórios, de forma inespecífica ao DTI[65]. De outro, esse método fornece informações anatômicas com alta especificidade, e, assim, estudos de imagem por mapas de AF, codificados

[IX] Fonte: *MRI Atlas of human white matter*, p. 38.

por cores ou por tractografia (estudos dos tratos de SB), têm sido amplamente utilizados para delimitar a SB ao redor de tumores cerebrais[68]. Embora diversas alterações tenham sido detectadas por DTI nos transtornos mentais, não foram identificados padrões específicos de alterações cerebrais para uma determinada doença[69].

A criação da tractografia possibilitou a reconstrução espacial em 3D dos tratos (feixes) de SB, tornando possível o estudo das conectividades anatômicas cerebrais de forma não invasiva. Contudo, há limitações inerentes ao método: a primeira delas reside na seleção de uma ROI do local em que as fibras passam; portanto, para se estudar um determinado trato, deve-se conhecer, primariamente, a anatomia da SB. A identificação da ROI pode requerer diversas tentativas e erros quando se deseja estudar pequenos feixes. Cada pixel, que inclui milhares de axônios, células da glia e matriz extracelular, é caracterizado por um único tensor de difusão. A medida obtida em cada tensor representa uma média referente a esses compartimentos, ocorrendo as chamadas áreas de volume parcial, em que substâncias diferentes ou sistemas de fibras diferentes coexistem no mesmo pixel. Várias metodologias têm sido desenvolvidas com o intuito de superar o efeito de volume parcial; embora sejam pouco disponíveis, apontam um horizonte como fonte de informações fundamentais[70].

1.7 Estudos por neuroimagens com indivíduos transexuais adultos com disforia de gênero – revisão da literatura

Como mencionado anteriormente, são escassos os estudos por neuroimagens que tenham contemplado os indivíduos transexuais. Neste subcapítulo, apresentamos os principais dados da revisão da literatura sobre o tema, destacando as pesquisas que empregaram as técnicas por VBM e DTI. Os dados sociodemográficos, clínicos, método empregado para a aquisição das neuroimagens, principais resultados e conclusões dos estudos aqui comentados encontram-se no Anexo B desta tese.

Inicialmente, alguns aspectos sobre as diferenças cerebrais entre homens e mulheres serão explanados. Está bem estabelecido que o volume total cerebral é maior nos homens do que nas mulheres, bem como, que a proporção da SC é maior

nas mulheres e da SB maior nos homens[71]. Em recém-publicada metanálise conduzida por Ruigrok *et al*. (2014) sobre o dimorfismo sexual, mostraram-se diversas diferenças de volume e densidade regional da SC entre os sexos, principalmente na ínsula, estruturas límbicas, gânglios da base, tálamo, regiões corticais relacionadas com a linguagem e no cerebelo; entretanto, somente quatro estudos foram elegíveis com dados da SB, o que tornou inviável a revisão metanalítica desse compartimento[72]. Os estudos por VBM que investigaram o dimorfismo sexual na SB relataram as seguintes regiões e estruturas com diferenças de volumes regionais entre os sexos: cerebelo, lobos cerebrais e no corpo caloso (CC)[73-76]. Estudos por DTI, igualmente, mostraram alterações no padrão da microestrutura dos feixes da SB entre homens e mulheres no cíngulo, CC e tálamo[77,78]; assim como o dimorfismo sexual cerebral foi constatado em diferenças da espessura cortical (CTh), foram observadas diversas regiões com córtices aumentados[79,80], e com maior assimetria[81] nas mulheres em comparação aos homens. Estudos funcionais evidenciaram diferentes padrões de atividade neuronal ao serem empregadas tarefas de linguagem e visuoespaciais[82], bem como diferenças nas características da rede de conexão funcional e estrutural entre os sexos[78]. Todos esses estudos fornecem indícios de regiões ou padrões de funcionamento cerebral que possam estar feminizados nas MT.

Emory *et al*.[83], em 1991, realizaram o primeiro estudo por neuroimagens com indivíduos transexuais por meio de RM em ROI, e não foram constatadas diferenças no CC nas MT comparadas aos controles. Após alguns anos, outro estudo por RMI em ROI verificou que a forma e o volume do CC das MT estão mais próximos ao das mulheres, assim como o dos HTS aos dos homens[84], entretanto, esses resultados são questionáveis, uma vez que o método empregado na pesquisa não foi replicado. Outro estudo em ROI por RMI investigou a influência do *tratamento/terapia com esteroides sexuais* (TES) nos indivíduos transexuais. Evidenciou-se que, após quatro meses de TES, o volume cerebral diminuiu nas MT para proporções relacionadas ao sexo feminino e o hipotálamo aumentou nos HTS[85], demonstrando a ação dos esteroides sexuais na neuroplasticidade cerebral.

Há três estudos por VBM que investigaram diferenças regionais de volume da SC entre indivíduos transexuais e controles. No primeiro, Luders *et al.* (2009)

identificaram o putâmen direito (D) com maior *volume da SC* (VSC) nas MT[86]. O segundo estudo de Savic e Arver (2011) não constatou essa associação nas MT, porém verificou maior VSC na ínsula D, córtex frontal inferior, e em uma área que abrangia o lobo temporal superior e o giro angular[74]. No terceiro estudo realizado por Simon *et al*. (2013), foram incluídos MT e HTS, e foi observado nos transexuais, em relação aos controles, diminuição do VSC em regiões do cerebelo, giro angular e no lobo parietal inferior[87]. Somente o segundo estudo, entre os citados anteriormente, investigou a SB nas MT, e foi identificada que uma área na região pré-central com menor volume da SB nas MT e nos homens heterossexuais, quando comparados às mulheres heterossexuais.

Nesses três estudos por VBM, os indivíduos transexuais não haviam iniciado a TES. Além do mais, no primeiro, constam informações sobre a orientação sexual das MT (homossexuais e não homossexuais), mas não há dados sobre os controles; no segundo, as MT eram heterossexuais (não homossexuais), assim como os controles; e o terceiro foi realizado com transexuais homossexuais, não informando sobre a orientação sexual dos controles. Entretanto, o primeiro deles recomendou que a orientação sexual dos participantes fosse incluída em pesquisas dessa natureza, já que os dois subgrupos de indivíduos transexuais (homossexuais e não homossexuais) podem diferir em relação aos fatores causais, e correlatos biológicos podem estar associados à orientação sexual nas MT[86]. Em conjunto, os resultados desses três estudos por VBM revelaram que a SC não apresentou sinais de feminização nas MT[24].

Assim como há poucos estudos por VBM com indivíduos transexuais, o mesmo ocorre para aqueles realizados por DTI. A AF foi avaliada nos dois primeiros estudos por DTI que investigaram MT e HTS homossexuais, comparados a homens e mulheres heterossexuais. Os feixes da SB que apresentaram diferenças da AF nas MT e nos HTS estavam ao meio do meio entre homens e mulheres. Ou seja, nas MT, os feixes não completaram o processo de masculinização, verificado por Rametti *et al*.[88] (2011) e, nos HTS, eles estavam mais próximos ao gênero desejado que ao sexo de nascimento, constatações feitas em outro estudo por Rametti *et al*. (2011)[89].

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 *et al*.[89] (2011) e houve incremento da AF em feixes da SB que mostravam diferenças *a priori*; e o aumento proporcional da AF estava correlacionado aos níveis sanguíneos da testosterona livre, avaliados antes do início do tratamento[90]. Mais recentemente, Kranz *et al*. (2014) investigaram MT, HTS, homens e mulheres. Não foram observadas diferenças na AF entre os grupos, porém, verificou-se que a MD era maior nas mulheres e menor nos homens, e as MT e os HTS entre eles, na seguinte sequência: mulheres > HTS > MT > homens. Não foi notada interação dos resultados com a orientação sexual dos participantes, reforçando a ideia de que a GI está associada a uma variação fisiológica humana[91].

As diferenças na CTh foram investigadas em três estudos com indivíduos transexuais. O primeiro verificou que as diferenças observadas na CTh das MT as aproximavam ao gênero desejado[92]. Do mesmo modo, o segundo estudo observou sinais de maculinização em estruturas subcorticais nos HTS, enquanto as MT apresentaram sinais de feminização da CTh em regiões corticais[93]. O terceiro avaliou a influência do TES, constatou-se incremento da CTh em regiões do córtex posterior com a testosterona nos HTS, nas MT, os esteroides sexuais foram associados à redução da CTh e de estruturas subcorticais[94].

A maioria dos estudos por neuroimagens com indivíduos transexuais foi conduzida por meio de investigações funcionais. O primeiro estudo, por fRMI, antes e durante o TES, observou maior atividade cerebral após o TES nas tarefas de linguagem, e a testosterona aumentou a conectividade nas tarefas de rotação mental[95]. Dois estudos analisaram os transexuais com a estimulação por tarefas de rotação mental e verificaram: (i) forte ativação em regiões têmporo-occipitais nas MT, evidenciando que existem diferenças *a priori* nas MT comparadas aos homens-controle[96]; (ii) a hipoativação nas MT na região parietal pode estar relacionada ao tratamento hormonal ou refletir diferenças *a priori* entre MT e controles (homens e mulheres). Os HTS, neste estudo, não mostraram diferenças com os demais grupos[97].

Outras duas pesquisas utilizaram estimulação visual. A primeira observou que as MT e as mulheres não apresentaram maior atividade cerebral em relação aos homens ao serem estimuladas por imagens com conteúdo erótico sexual, o que indica uma tendência de processamento cerebral relacionada à GI[98]. A segunda, dessa vez utilizando imagens de conteúdo afetivo, verificou que os HTS exibiram menor

atividade no lobo temporal superior ao visualizarem as imagens afetivamente positivas, o que não foi observado nas mulheres-controle, evidenciando que existem diferenças *a priori* entre os grupos[99]. Por sua vez, a estimulação auditiva, por meio de diversos modelos de vozes humanas, verificou um padrão de conectividade nas MT mais próximo às mulheres, porém distintas redes neurais foram ativadas nas MT, nos homens e nas mulheres[100].

Estudos por fRMI em repouso observaram: (i) em uma MT, áreas sensíveis relacionadas ao dimorfismo sexual que tinham semelhanças com as mulheres[101]; (ii) um padrão de conectividade neural nos transexuais que apresenta relação com o sofrimento em consequência da incongruência entre a GI e o sexo de nascimento[102,103]; e (iii) que os gráficos da rede da conectividade neural podem traduzir características particulares dos transexuais, enquanto em nível regional, evidenciam a transição entre o sexo biológico e a GI *genuína*[104].

Um estudo por PET revelou que o padrão da ativação cerebral nas MT ao inalarem esteroides sexuais está distante do sexo biológico, e ocupa uma posição intermediária com características femininas[105]. Outra pesquisa, agora por SPECT, verificou que o fluxo sanguíneo cerebral nos HTS está diminuído em regiões envolvidas com o comportamento sexual e com a consciência humana[106]. Os estudos seguintes por PET usaram a mesma metodologia, um radioligante foi administrado para investigar a distribuição do transportador da receptação da serotonina (SERT) – que é uma proteína da membrana celular que transporta a serotonina da fenda sináptica de volta para o neurônio pré-sináptico –, e o potencial dessa ligação ao SERT foi quantificado. Na primeira pesquisa, os homens mostraram assimetria a D, no córtex cingulado médio, que estava ausente nas mulheres e nas MT. Essa ausência de assimetria do SERT nas MT pode ser atribuída a uma falta de masculinização nessa região[107]. No segundo, os resultados fornecem evidências de que os esteroides sexuais influenciam a ligação do SERT de forma específica ao hormônio administrado, ou seja, o uso de testosterona está associado a um aumento da ligação do SERT, enquanto os antiandrogênicos o diminuem[108].

As pesquisas morfométricas com indivíduos transexuais adultos contribuíram na elaboração das hipóteses deste estudo, explanadas a seguir.

1.8 Hipóteses

Hipótese 1 − Há diferenças volumétricas em ROIs *a priori* constatadas na SC, a respeito da diferenciação sexual cerebral e em estudos por VBM com MT[72,74,87,109], nas seguintes estruturas e regiões nas MT, quando comparadas com homens e mulheres heterossexuais: amígdala, giro angular, núcleo caudado, cerebelo, giro do cíngulo, giro frontal superior, giro de Heschl, hipocampo, ínsula, neocórtex parietal lateral inferior, giro para-hipocampal, giro pré-central, precuneus, putâmen, tálamo e no giro temporal superior.

Hipótese 2 − Há diferenças volumétricas entre MT, quando comparadas com homens e mulheres heterossexuais na SB em ROIs *a priori* nas seguintes regiões e estruturas investigadas por VBM[74,77,110]: cíngulo, corpo do CC, esplênio do CC, joelho do CC e em áreas do lobo frontal, e; bem como diferenças na AF analisadas por DTI nas regiões mencionadas anteriormente, exceto o lobo frontal, e nas seguintes constatadas em estudo por DTI com MT[88]: fascículo fronto-occipital inferior, fascículo superior longitudinal e trato corticoespinhal.

Hipótese 3 – Há correlação (direta e indireta) do tempo de uso de esteroides sexuais intragrupo das MT em TES com volumes regionais da SC e SB.

1.9 Justificativa

As primeiras evidências, em estudos por neuroimagens, sobre as diferenças de volume regional da SC e SB entre os sexos, foram averiguadas por técnicas manuais ou semiautomatizadas em ROI de determinadas áreas cerebrais[40,111,112]. Após o advento da VBM, as pesquisas sobre dimorfismo sexual se ampliaram, e os resultados desses estudos confirmaram diferenças regionais de volume da SC e SB entre os sexos[42,73]. Assim como pesquisas por DTI mostraram que o processo de maturação dos feixes da SB não é similar ao serem investigados adolescentes de ambos os sexos[113], e que diferenças na microestrutura da SB foram observadas entre homens e mulheres[77]. Esses estudos fornecem indícios aos pesquisadores de regiões cerebrais e padrões da microestrutura da SB que possam estar feminizadas nas MT.

Entretanto, poucos foram os estudos por VBM e DTI que investigaram o dimorfismo sexual em indivíduos transexuais[24]. Além do mais, uma das limitações dos estudos com transexuais é considerá-los um grupo homogêneo no que concerne à atração sexual, já que, no agrupamento transexual, há aqueles que sentem atração sexual ou (a) por homens, ou (b) por mulheres, ou (c) por ambos, ou (d) por nenhum deles. Lawrence (2010) comenta que as MT atraídas sexualmente por mulheres são etiologicamente heterogêneas em relação àquelas que não o são[23], sendo que correlatos neuroanatômicos podem estar associadas a esse fato[74,86]. Portanto, estudos por neuroimagens com indivíduos transexuais que levem em consideração a orientação sexual poderão esclarecer, ainda mais, os determinantes subjacentes à GI.

Uma revisão recente sobre as bases neurais associadas à transexualidade, realizada por Smith *et al*. (2015), recomenda que sejam conduzidas pesquisas por RMI com grupos de transexuais antes e após iniciarem o tratamento com esteroides sexuais, com grupos já tratados e/ou com comparações entre eles[24].

E, por fim, com as descobertas cada vez mais sofisticadas por neuroimagens, e, em paralelo, com o melhor entendimento de que o sexo biológico não determina a GI, estudos que investiguem os correlatos neuroanatômicos envolvidos com a aquisição da GI e, em consequência, com a GD são essenciais.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a morfometria cerebral da SB e SC, e da microestrutura da SB em quatro grupos de indivíduos: (1) *MT homossexuais sem TES* (MTS); (2) *MT homossexuais em TES há, pelo menos, um ano* (MTC); (3) *homens heterossexuais* (HT); e (4) *mulheres heterossexuais* (MH).

2.2 Objetivos específicos

1) Averiguar se há diferenças volumétricas na SB e na SC pela VBM entre:
   - MTS e MTC;
   - MTS e HT; MTS e MH;
   - MTC e HT; MTC e MH; e
   - HT e MH.

2) Averiguar se há diferenças da AF por DTI entre:
   - MTS e MTC;
   - MTS e HT; MTS e MH;
   - MTC e HT; MTC e MH; e
   - HT e MH.

3) Correlacionar o tempo de uso (direto e indireto), em meses, de esteroides sexuais intragrupo das MTC com volumes regionais da SC e SB.

3 Material e Método

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Amostra

A amostra foi composta por 80 indivíduos, entre os 18 e 50 anos de idade, sendo: 20 MTS; 20 MTC; 20 HT e 20 MH. Os HT e as MH constituíram os grupos-controle.

Todos foram amplamente informados sobre a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo não só seguiu os princípios da Declaração de Helsinki, como foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-FMUSP.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

3.2.1 Critérios de inclusão

Para selecionar as MT com GD, obedeceu-se aos seguintes critérios:

- Indivíduos se autoidentificarem como transexuais;
- Indivíduos referirem que o sexo de nascimento não estava de acordo; ou seja, não harmônico com o gênero desejado em fases precoces do desenvolvimento psicossexual;
- Indivíduos relatarem ser homossexuais, segundo a tipologia proposta por Blanchard[21]; as MT foram ativamente indagadas sobre a orientação sexual, em outras palavras, mencionaram desejo, pensamentos, fantasias e/ou atividade sexuais com homens (incluindo ideias românticas);
- Indivíduos não apresentarem alterações nas características sexuais secundárias masculinas avaliadas pelo exame físico, efetuado por médicos endocrinologistas, *experts* nesse campo do conhecimento, exceto as modificações decorrentes do TES para as MTC;
- Indivíduos terem a intenção de se submeterem à cirurgia de redesignação sexual;

- Estabelecer-se diagnóstico sob os critérios de GD do DSM-5[17].

Para selecionar as MTS, obedeceu-se aos seguintes critérios:

- Indivíduos negarem qualquer história de tratamento hormonal;
- Indivíduos consentirem com a coleta de amostras sanguíneas para avaliação dos níveis plasmáticos de estradiol, hormônio luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH), testosterona livre (TL) e testosterona total (T) no mesmo dia da aquisição das RMI.

Para selecionar as MTC, o critério foi:

- Indivíduos estarem em uso de esteroides sexuais há, pelo menos, um ano, preconizado pelo serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP, composto por 1 ou 2 comprimidos de estrógenos conjugados 0,625mg e/ou um comprimido de acetato de ciproterona 50mg por dia. É rotina a avaliação semestral dos níveis plasmáticos hormonais das MT em tratamento pelo serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP[114].

Para selecionar os controles, o critério foi:

- Indivíduos que afirmam serem heterossexuais exclusivos, segundo a escala Kinsey de orientação sexual[115].

3.2.2 Critérios de exclusão

Para todos os grupos estudados, foram critérios de exclusão:

- idade abaixo dos 18 ou acima dos 50 anos de idade;
- história de doença sistêmica e/ou transtornos psiquiátricos graves (transtornos psicóticos, transtornos bipolares e depressão maior);
- alterações encefálicas estruturais;
- uso de substâncias psicoativas e/ou drogas ilícitas;
- contraindicações para ser submetido ao exame de RM (por exemplo, transtornos fóbicos e uso de próteses metálicas);

- alteração encontrada nas RMI que pudesse acarretar interferência no estudo (as RMI foram avaliadas por um neurorradiologista para identificar possíveis alterações).

Para as MTC, foi critério de exclusão:

- Indivíduos com circunstâncias de hormonioterapia preconizada pelo protocolo de acompanhamento do Serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP que não estivesse sendo administrada.

Para as MH, era excludente:

- gestação.

A avaliação hormonal foi realizada pelo Laboratório de Hormônios e Biologia Molecular (LIM 42), do Laboratório Central do HC-FMUSP.

3.3 Seleção da amostra

Para as MTS, adotamos os seguintes procedimentos:

1) Contatos telefônicos, para indivíduos provenientes de uma lista de espera na qual se autoidentificaram como transexuais e aguardavam atendimento no HC-FMUSP. Possíveis voluntárias foram contatadas. Nessa primeira ligação, investigamos os critérios de inclusão, explicamos os objetivos deste estudo e as convidamos para participar. Também solicitamos ajuda de: serviços que ofereciam tratamento a transexuais; instituições não governamentais que prestavam assistência aos TG; e outros profissionais da área, conjunto de procedimentos em prol da composição da amostra das MTS. Foram realizadas cerca de 400 triagens telefônicas para atingirmos o N=20;

2) Segundo contato telefônico para colher informações sociodemográficas (nome, endereço, idade, escolaridade, procedência, número do RG e CPF), informações necessárias para realizar a matrícula no IPq. Além disso, solicitação de dados sobre a lateralidade cerebral e possível contraindicação para o exame de RM;
3) Terceiro contato para agendar o horário da entrevista, avaliação física, coleta de sangue e exame de RM;
4) Próxima etapa foi a entrevista com o pesquisador executante para investigar antecedentes clínicos, neurológicos e/ou psiquiátricos, além da avaliação seguindo os critérios de inclusão e exclusão;
5) Última etapa foi o exame físico com a finalidade de averiguar alterações nas características sexuais secundárias masculinas, que reforçam a não influência do uso de esteroides sexuais antes da realização do exame de RM das MTS.

Para as MTC:

As MTC em acompanhamento no ProSex e que preenchiam os critérios de inclusão foram convidadas a participar desse estudo.

Para os HT e as MH, foram adotados os seguintes procedimentos de seleção:

1) As RMI dos voluntários-controle, adquiridas em dois projetos realizados e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP-CAPPesq: (i) Protocolo de Pesquisa nº 0667/10, "Discriminação diagnóstica e avaliação longitudinal de alterações cerebrais, imunológicas e moleculares estado-dependentes em indivíduos com primeiro episódio psicótico", aprovado em 08/12/2010; e (ii) Protocolo de Pesquisa n. 370/2011, "Acurácia diagnóstica e predição de resposta a tratamento em sujeitos adultos com TDAH e transtorno bipolar: classificação individual de imagens de ressonância nuclear magnética de crânio combinados com genotipagem", aprovado em 15/06/2011 – ambos adequavam-se ao protocolo deste estudo, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, sob a coordenação do

Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho (Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria − LIM 21, do HC-FMUSP);

2) Os indivíduos-controle saudáveis dos protocolos anteriormente mencionados foram contatados por telefone, ocasião na qual foram explicados os objetivos da nossa pesquisa; solicitada a autorização para incluir as RMI em nosso estudo; e averiguada a orientação sexual. Caso seja consentida, confirmamos o endereço para correspondência, e, também, informamos que o TCLE lhes seria enviado pelo correio para ser lido e assinado. Após a sua assinatura, instruímos para que o TCLE fosse inserido em um envelope previamente selado e a nós endereçado. Solicitamos, então, a gentileza de nos enviarem por meio de correspondência. O custo desta providência estava previsto no projeto, portanto, não incidiram quaisquer despesas aos voluntários-controle;
3) Como os dados pessoais dos voluntários são confidenciais, acordamos com o Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho que outro pesquisador envolvido nesses projetos faria o contato telefônico, assim, evitaríamos a quebra de sigilo;
4) Tais providências foram comunicadas à CAPPesq, que nos autorizou a execução, antes de serem realizadas;
5) Cinco MH foram selecionados por meio de convite verbal entre membros da comunidade, para completar a amostra dos controles. As participantes foram entrevistadas antes da aquisição das imagens por RM, segundo os critérios de inclusão e exclusão adotados nesse estudo.

Os convidados a participar do estudo foram informados que receberiam uma ajuda de custo para transporte e alimentação.

Durante a avaliação psiquiátrica e/ou física dos indivíduos, caso fossem constatados sintomas e/ou diagnósticos de outros transtornos clínicos e/ou psiquiátricos, além da GD, eles foram instruídos a procurar atendimento.

3.4 Aquisição de imagens por ressonância magnética

Os exames de RM dos participantes do estudo foram realizados no aparelho *Siemens Espree System* (Siemens, Erlangen, Germany) de 1.5T localizado no IPq-HC-FMUSP.

Os dados morfológicos foram adquiridos empregando uma sequência ponderada em T1- MPRAGE (*Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo*) e foram utilizados os seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR) = 2,400 ms; tempo de eco (TE) = 3,65 ms; número de amostragens (NEX) = 1; campo de visão (*field of view*/FOV) = 240mm; ângulo de inclinação (*flip angle*) = 80; aquisição de matriz = 192 × 192 pixels; espessura de corte (*slice thickness*) = 1,2 mm (sem espaços entre os cortes); tamanho do voxel = 1,25 × 1,25 × 1,2 mm; resultando em 160 fatias cobrindo todo o cérebro.

A sequência por DTI foi adquirida utilizando um monitor cardíaco, uma bobina para exames de cabeça com 12 canais e tecnologia de aquisição paralela. A DTI é baseada em imagem ecoplanar – echo spin single-shot (EPI) – e consiste em uma imagem sem gradiente de difusão (b=0 s/mm2), além de imagens ponderadas em difusão (DWI), obtidas ao longo de 64 direções não colineares (b= 1,000s/mm2). Usaram-se os seguintes parâmetros: TR = 8,000ms; TE = 110ms; NEX = 2; FOV = 240mm; matriz = 120 × 120 pixels; espessura de corte = 2,7 mm (sem espaços entre os cortes); tamanho do voxel = 2,0 × 2,0 × 2,7 mm; resultando em 50 fatias cobrindo todo o cérebro.

As duas sequências para a obtenção das imagens foram adquiridas em até 25 minutos. Além delas, também foram obtidas duas outras sequências que estavam incluídas no protocolo: (1) sequência turbo spin-echo transaxial, ou seja, aumento da potência dos impulsos de radiofrequência emitidos no plano perpendicular com o eixo longo do corpo humano, ponderadas em T2 (24 fatias, espessura de corte = 5 mm, com um milímetro de lacuna); e (2) sequência transaxial com fluido de recuperação da inversão atenuada (*fluid attenuated inversion recovery*/FLAIR) (24 fatias, espessura de corte = 5 mm, 1 milímetro de lacuna).

A verificação da imagem dos conjuntos de dados de cada sujeito foi efetuada igualmente por um especialista em neurorradiologia, com a finalidade de identificar qualquer lesão cerebral, tais como tumores, lesões silenciosas, acidente vascular cerebral e artefatos que pudessem interferir com o processamento e análise das imagens.

3.5 Processamento de imagens pela morfometria baseada no voxel

Os dados foram processados empregando o *Statistical Parametric Mapping* (SPM), versão 8 (*Wellcome Trust Centre de Neuroimagem*, Londres, Reino Unido[X]), implantado sob a plataforma MATLAB R2012a (*MathWorks*, Sherborn, MA[XI]). Em primeira instância, todas as imagens anatômicas foram reorientadas para a convenção neurológica e a comissura anterior definida como ponto de origem adequado ao padrão tridimensional espacial de coordenadas x y z (0, 0, 0) e a orientação aproximada ao espaço do Instituto Neurológico de Montreal (MNI 152). A seguir, as imagens foram segmentadas em SC, SB e LCR, usando o procedimento de segmentação unificada descrito por Ashburner e Friston[116]. Posteriormente, as imagens foram processadas empregando a caixa de ferramenta 'DARTEL' (*The Diffeomorphic Anatomical Registration Using Exponentiated Lie Algebra*XII)[117]. O registro de imagens difeomorfas implementadas prevê melhor precisão anatômica comparada aos métodos anteriores de VBM. Ao normalizar espacialmente as imagens segmentadas, este procedimento maximiza a sensibilidade e precisão da localização, registrando as imagens estruturais individuais para um modelo customizado assimétrico derivado das imagens estruturais ponderadas em T1 dos participantes, ao invés de um modelo de imagens baseado numa amostra diferente[63]. Essas imagens totalmente normalizadas foram virtualmente fatiadas com a interpolação trilinear para um tamanho de voxel final com 1.5x1.5x1.5 mm^3. Uma etapa adicional de modulação consistiu na multiplicação de cada imagem espacialmente normalizada da SC e da SB por seus volumes relativos antes e após a

X Disponível em: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>.
XI Disponível em: <http://www.mathworks.com/products/matlab>.
XII Disponível em: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>.

normalização, garantindo, assim, que a quantidade total de SC e SB em cada voxel fosse preservada. Por fim, as imagens da SC e da SB resultantes foram suavizadas com filtro gaussiano isotrópico de 8 mm-FWHM (*full-width at half-maximum*) para assegurar uma distribuição normal dos dados como exigido pelos testes estatísticos paramétricos.

3.6 Processamento das imagens por tensores de difusão

As propriedades anisotrópicas e da difusividade cerebral foram inferidas por meio dos dados das DTI, e serão explicados a seguir.

Antes de tudo, as imagens foram convertidas do formato DICOM para o formato NiFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) empregando a ferramenta "dcm2nii" do programa MRICron[XIII]. As direções de gradiente (bvecs) e seus respectivos b-valores (bvals) foram previamente extraídos da sequência adquirida pelo equipamento de ressonância magnética. Esses procedimentos são necessários para calcular os índices quantitativos das DTI: AF, MD, RD e a AD[118].

Em seguida, por meio do programa FSL[XIV], foi realizada a correção das distorções provocadas pelos gradientes suscetíveis à difusão e, também, para a correção de movimentos, tendo como guia o volume b0. Na sequência, executou-se a segmentação automatizada, com o objetivo de remover os tecidos extracerebrais e, após essa etapa, as medidas dos autovalores e autovetores foram estimadas, para serem calculados os índices da AF (que serão analisados neste estudo).

Após o processamento inicial conduzido pelo FSL, o processamento dos tratos das fibras foi efetuado utilizando o programa TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*), método que funciona sobre o *software* FSL. Em primeiro lugar, os mapas da AF dos sujeitos foram alinhados uns com os outros, baseados nas deformações e com o registro não linear da função B-Splines. Essa aproximação é escolhida em razão da capacidade de selecionar graus intermediários de liberdade, uma alternativa útil para alinhar o trato no esqueleto.

XIII Disponível em: <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/ mricro/mricron/index.html>.

XIV Disponível em: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>.

Levando em consideração a faixa etária dos sujeitos, bem como as possíveis diferenças neuroanatômicas cerebrais nas MT, os registros foram realizados alinhando cada imagem da AF dos controles umas com as outras, para que fosse identificada a imagem "mais representativa" dos indivíduos-controle, com a finalidade de usar essa única "imagem-alvo" como referência. Em seguida, a imagem-alvo foi alinhada para o espaço anatômico padronizado MNI, e cada imagem foi normalizada espacialmente para o espaço padrão do MNI, combinando parâmetros de transformações não lineares e lineares, e interpolada para uma dimensão final de voxel igual a $1\times1\times1mm^3$.

Em seguida, calculou-se a imagem média para gerar um esqueleto da média da AF (*skeletonisation*). Para que assim fosse feito, o voxel com o maior valor ao longo de uma linha da AF perpendicular à direção do trato foi definido para ser o centro desse trato. Esta investigação é feita em todos os voxels localizados perpendicularmente na direção de um trato específico (para mais detalhes, consultar Smith *et al*., 2006)[119].

Para completar a esquematização do esqueleto, o limiar de significância para o esqueleto da AF foi fixado em 0,2 com o propósito de excluir regiões de AF média ou baixa. Posteriormente, os dados da AF alinhados de cada sujeito foram projetados sobre esse esqueleto; essa metodologia é concebida ao pesquisar os valores mais altos da AF dos sujeitos que estão na direção perpendicular ao trato, dentro da média do esqueleto da AF. Este é um passo essencial para o algoritmo de processamento, porque remove o efeito das variabilidades espaciais entre os sujeitos.

3.7 Análise estatística

3.7.1 Dados sociodemográficos e clínicos

O programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA), foi utilizado para a análise dos dados. Diferenças estatísticas com valor de $P \leq 0,05$ foram consideradas significativas. Os dados sociodemográficos − idade e escolaridade − foram conferidos em relação aos grupos

pelo teste de Kruskal-Walis. Os níveis hormonais das MTS e das MTC foram comparados pelo teste de Mann-Whitney *U*. A lateralidade cerebral dos participantes do estudo foi avaliada pelo teste exato de Fischer.

3.7.2 Dados das imagens por ressonância magnética pela morfometria baseada no voxel

Os volumes totais da SC, SB e LCR foram calculados pelo MATLAB por meio do roteiro: get_totals scipt (http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/ get_totals.m) implementado para o SPM8, que emprega as imagens segmentadas no espaço nativo de cada sujeito. As diferenças dos volumes totais da SC, SB, LCR, volume tecidual total (TV) calculado pela soma de SB + SC e volume intracraniano total (TIV) calculado pela soma de SB + SC + LCR, foram conferidas por meio da ANOVA, empregando o SPSS. A idade e escolaridade foram incluídos como covariáveis em todas as comparações.

Para a análise cerebral total, somente voxels com valores acima de um limite absoluto de p = 0,05 na diferenciação da SC e SB com outros tecidos foram incluídos, como também os volumes da SC ou SB foram inseridos como fatores de confusão em suas respectivas análises de covariância. Em primeiro lugar, mensurações "voxel a voxel" das imagens obtidas foram realizadas em todo o cérebro, para as comparações entre os grupos, empregou-se a análise de covariância (ANCOVA), modelo disponível no SPM, a idade e a educação foram consideradas como fatores de confusão. Os resultados estatísticos desta análise com limiar definido de $p < 0,001$ e nível de significância ($Z = 3,09$) foram exibidos como SPMs no espaço anatômico padrão. Para investigar as diferenças de volume (aumento ou diminuição) na SC e na SB, testes *post-hoc* foram realizados para cada comparação entre dois grupos. O conjunto dos resultados voxel a voxel para cada um dos contrastes (comparações), mencionados anteriormente, constituíram um mapa estatístico SPM t [SPM (t)], empregando um limiar não corrigido de valor de $p \leq 0,001$. Resultados não previsíveis foram considerados significativos se resistissem ao *family-wise error* (FWE) na correção por múltiplas comparações ($pFWE \leq 0,05$). Além disso, somente regiões com, no mínimo, 30 voxels contíguos foram reportadas.

Posteriormente, cada mapa estatístico foi inspecionado quanto à presença de *clusters* de diferenças significativas em regiões nas quais as alterações volumétricas haviam sido previstas *a priori*, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC), com a finalidade de limitar o número total de voxels incluídos nas análises. Cada região foi circunscrita pela composição das imagens espacialmente normalizadas nas ROIs que estão disponíveis na caixa de ferramentas Automatic Anatomic Labeling (AAL) do SPM. Máscaras com as ROIs foram usadas para cada hemisfério cerebral, envolvendo as regiões nas quais diferenças *a priori* foram identificadas em estudos de neuroimagem sobre o dimorfismo sexual cerebral[72] e, também, em estudos com MT[74,86,87] nas seguintes ROIs da SC: amígdala, giro angular, núcleo caudado, cerebelo, giro do cíngulo, giro frontal superior, giro de Heschl, hipocampo, ínsula, neocórtex parietal lateral inferior, giro para-hipocampal, giro pré-central, precuneus, putâmen, tálamo e no giro temporal superior. As análises das ROI da SB empregando a ferramenta SVC, que apresentaram diferenças entre os sexos, investigadas em estudos por VBM[73-75] e por DTI[77,110]: cíngulo; corpo, esplênio e joelho do CC, foram definidas por meio dos atlas da SB: DTI e JHU[120-122]; e, para o lobo frontal, as ROIs da SB foram espacialmente delimitadas pela aplicação de esferas separadas por 20 mm ao longo das áreas: orbitofrontal, pré-frontal superior e pré-central, nos dois hemisférios cerebrais. Os centroides dessas esferas foram definidos visualmente, com base no conhecimento anatômico extraído do MRI Atlas of Human White Matter, e pelo sistema Talairach e Tournoux. Os centroides com as coordenadas x, y, z para cada esfera (hemisférios direito e esquerdo) foram os seguintes: área orbitofrontal = 25, 50, 12 e -25, 50, 12; área pré-cental = 26, -10, 31 e -26, -10, 31; área pré-frontal superior = 30, 26, 25 e -30, 26, 25. Máscaras anatômicas foram utilizadas separadamente em cada hemisfério (esquerdo e direito, respectivamente), resultando na busca de volumes de SC em: 494 e 579 voxels para a amígdala; 2780 e 4023 voxels para o giro angular; 2205 e 2307 voxels para o núcleo caudado; 25538 e 25532 voxels para o cerebelo; 9019 e 9205 voxels para o giro do cíngulo; 549 e 599 voxels para giro de Heschl; 2186 e 2237 voxels para o hipocampo; 5722 e 3074 voxels para o neocórtex parietal lateral inferior; 4428 e 4264 voxels para o córtex insular; 2290 e 2641 voxels para o giro para-hipocampal; 7902 e 7652 voxels para o giro pré-central; 8036 e 7455 voxels para o precuneus; 2120 e 2298 voxels para o

putâmen; 8238 e 9354 voxels para o giro frontal superior; 5285 e 7478 voxels para o giro temporal superior; e 1954 e 1989 voxels para o tálamo. E, para pesquisa de volumes da SB, em: 4076 voxels para o corpo do CC; 713 e 842 voxels para o cíngulo; 2674 voxels para o joelho do CC; 3759 voxels para o esplênio do CC; 5472 e 5514 voxels para a área orbitofrontal; 8532 e 9044 para a área pré-frontal superior; 9843 e 9843 voxels para a área pré-central. Finalmente, foi investigada a correlação com o tempo de uso (em meses) do TES no grupo das MTC com volumes regionais da SC e SB. Foram reportados os resultados pressupostos *a prori*, que resistissem a um limiar estatístico com $p \leq 0,05$, corrigido para múltiplas (*Family Wise Error*/FWE). Outro critério adotado foi que regiões com, no mínimo, 30 voxels contíguos, sobre a respectiva ROI, foram descritas. Além do mais, foram descritos os achados com uma tendência significativa nas ANCOVAS por SVC com valor de $p < 0,10$ (corrigido para múltiplas comparações).

3.7.3 Dados das imagens por ressonância magnética por tensores de difusão

Os dados do processamento das imagens foram transportados para o programa SPM para ser conduzida a análise estatística. Somente voxels com valores acima de um limite absoluto de $p = 0,5$ foram incluídos. Em seguida, mensurações "voxel a voxel" nos valores da AF das imagens obtidas foram realizadas em todo o cérebro. Para as comparações entre os grupos, empregou-se a análise de covariância (ANCOVA), modelo disponível no SPM, a idade e a educação foram consideradas como fatores de confusão. Os resultados estatísticos desta análise com limiar definido de $p < 0,001$ e nível de significância ($Z = 3,09$) foram exibidos como SPMs no espaço anatômico padrão. Para investigar as diferenças de volume (aumento ou diminuição) da AF, testes *post-hoc* foram realizados para cada comparação entre dois grupos. O conjunto dos resultados "voxel a voxel" para cada um dos contrastes (comparações) mencionados anteriormente constituiu um SPM t, empregando um limiar não corrigido ao nível de $p \leq 0,001$. Resultados não *a priori* foram considerados significativos se resistissem ao nível de $pFWE \leq 0.05$ (corrigido para múltiplas comparações). Além disso, somente regiões com, no mínimo, 30 voxels

contíguos foram reportadas. Posteriormente, cada mapa estatístico foi inspecionado quanto à presença de *clusters* de diferenças significativas em regiões em que as alterações volumétricas nos valores da AF haviam sido previstas *a priori*, empregando a ferramenta SVC, com a finalidade de limitar o número total de voxels incluídos nas análises. Cada região foi circunscrita pela composição das imagens espacialmente normalizadas nas ROIs definidas pelos atlas da SB: DTI e JHU[120-122]. Máscaras com as ROIs foram usadas para cada hemisfério cerebral, envolvendo as regiões em que diferenças *a priori* foram identificadas em estudos de neuroimagem sobre o dimorfismo sexual cerebral[77,110] e com MT por DTI[88] que verificaram alterações nos valores da AF nas seguintes ROIs: cíngulo, corpo do CC, esplênio do CC, fascículo fronto-occipital inferior (FFOI), fascículo superior longitudinal (FLS), joelho do CC e trato corticoespinhal (TCE).

Foram reportados os resultados pressupostos *a priori*, que sobrevivessem a um limiar estatístico com $p \leq 0,05$, corrigido para múltiplas comparações (*Family Wise Error*/FWE). Outro critério adotado foi que regiões com, no mínimo, 30 voxels contíguos, sobre a respectiva ROI, foram descritas.

4 Resultados

4 RESULTADOS

Este capítulo apresenta os dados sociodemográficos de 80 indivíduos distribuídos em quatro grupos: MTS, MTC, HT e MH, no subcapítulo 4.1, a seguir. Em seguida, os dados clínicos da amostra estão descritos no subcapítulo 4.2. Na sequência, reportamos os resultados da análise das imagens ponderadas em T1 empregando a técnica da VBM (subcapítulo 4.3); e, posteriormente, no subcapítulo 4.4, os resultados da análise da AF por imagens ponderadas em difusão avaliadas pelo método de DTI.

4.1 Dados sociodemográficos de 80 indivíduos distribuídos em quatro grupos

A idade mínima das MTS foi de 18 anos, a máxima, de 49 anos. Sua média seguida pelo desvio padrão (DP) entre parênteses foi de 27,35 (8,65), escolaridade em anos (ESC), seguida pela média e o DP com o mínimo de 8 e o máximo de 16, 11,30 (2,43). Para as MTC, a idade mínima foi de 18 anos, a máxima, de 46 anos, 31,40 (6,64), ESC com o mínimo de 8 e o máximo de 20, média de 12,40 (2,60). A idade dos HT variou de 18 a 42 anos, média de 27,75 (6,93), a ESC foi de 11 a 22, média de 14 (3,15). A idade mínima no grupo MH foi de 18 anos, e a maior, de 46 anos, média de 30,15 (8,66), e a ESC de 9 a 18, com média de 13,50 (2,63). Esses dados estão visualmente dispostos na Tabela 2, mais abaixo. As comparações das variáveis idade e escolaridade entre os grupos serão detalhadas a seguir.

4.1.1 Comparações das variáveis idade e escolaridade entre os grupos

Não observamos diferenças entre os grupos em relação à variável idade ($p = 0.144$), porém a escolaridade mostrou evidência de diferenças entre os grupos ($p = 0.033$); realizamos essa análise pelo teste de Kruskal-Walis. A seguir, aplicamos testes *post-hoc* pelo método de Holm-Šidák (valor de p ajustado) com a variável

ESC, que mostrou que há diferenças significativas entre os grupos das MTS comparadas às MH (p = 0,044) e com os HT (p = 0,024) (*vide* Tabela 2, a seguir).

Tabela 2 – Dados sociodemográficos da amostra, e comparações das variáveis idade e escolaridade entre os grupos (N = 80)

Variáveis	MTS N = 20	MTC N = 20	HT N = 20	MH N = 20	P*
Idade	27 ± 9, 18 - 49	31 ± 7, 18 - 46	28 ± 7, 18 - 42	30 ± 9, 18 - 46	0.144[a]
Escolaridade	11 ± 2, 8 - 16	12 ± 3, 8 - 20	14 ± 3, 11 - 22	13 ± 3, 9 -18	0.033[a,b]

Legenda: MTS − mulheres transexuais sem tratamento hormonal com esteroides sexuais; MTC − mulheres transexuais em tratamento hormonal com esteroides sexuais; HT − homens heterossexuais; MH − mulheres heterossexuais.
*Valor de P; Idade e escolaridade em anos; tempo de TES em meses. Seguidas pelas suas médias e ± DPs (desvio padrão) e respectivas extensões (mínimo e máximo).
[a] Resultado do teste de Kruskal-Wallis; [b] Diferenças entre os grupos: MTS < MH (P = 0.024), MTS < HT (P = 0,04), Holm-Šidák (testes *post-hoc*).
Para a análise estatística, empregou-se o SSPS versão 18.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

4.2 Dados clínicos da amostra

Os dados clínicos da amostra serão apresentados na seguinte sequência: níveis sanguíneos hormonais das MTS, exame físico para avaliar as características sexuais secundárias das MTS, níveis sanguíneos hormonais e o TES administrado para as MTC, comparação dos níveis hormonais entre os grupos das MT e a lateralidade cerebral dos participantes.

4.2.1 Níveis sanguíneos hormonais das mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais

A Tabela 3, a seguir, apresenta os níveis hormonais das MTS, confirmando que as MTS não estavam em uso de esteroides sexuais.

Tabela 3 − Níveis sanguíneos hormonais de 20 mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais

ID	Níveis hormonais*				
	Estradiol pg/mL	**LH IU/L**	**FSH IU/L**	**Testosterona total ng/dL**	**Testosterona livre pmol/L**
AD	35,8	4,9	3,9	601	328
BRP	25,2	4,2	4,8	580	509
CCS	21,8	8	18,1	259	256
CMH	15	13,8	26,4	474	177
EJM	31,4	8,8	3	911	583
FGV	41,1	7,3	10	634	438
GDG	35,1	5,6	3,7	920	371
ICDG	31,7	3,6	2,6	254	210
JLP	41	3,7	2,2	477	344
KMP	27,7	7,3	16,3	477	342
MLS	36,4	4,5	2,2	670	519
MNDS	40,2	5,9	2,8	890	623
MPA	29,8	5,4	2,6	339	377
PCRG	15,7	3,4	3,4	754	385
RAS	29,1	9,6	3,5	552	472
RLG	28,5	4,2	3,5	369	301
TAJ	36,9	2,3	2,9	740	388
VDSQ	18,0	7,9	6,3	898	438
WBS	29,8	6,6	6,6	514	349
WGB	34,4	9,5	3,3	978	473

Legenda: ID − caracteres de identificação; LH − hormônio luteinizante; FSH − hormônio folículo estimulante.
*Valores Normais − estradiol: até 42,6 pg/mL; LH: 1,7 a 8,6 IU/L; FSH: 1,5 a 12,4 IU/L; T: 249 a 836ng/dL; TL-131 a 640pmol/L.

4.2.2 Exame físico das mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais

Do total de vinte, doze MTS residiam na cidade de São Paulo e foram avaliadas por médicos do serviço de Endocrinologia da FMUSP, não tendo sido observadas alterações nas características sexuais secundárias. Para as demais (8 MTS), residentes em outras cidades, não houve possibilidade de agendamento dessa avaliação na mesma data do exame de RM. Vale assinalar, no entanto, que elas foram encaminhadas por médicos especialistas que, do mesmo modo, não encontraram nelas alterações das características sexuais secundárias.

4.2.3 Níveis sanguíneos dos esteroides sexuais e tratamento administrado para as mulheres transexuais com disforia de gênero

A TES, constituída por comprimido de 50mg de citrato de ciproterona, associado ou não, à drágea(s) de 0,625mg de estrógenos conjugados, preconizada pelo serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP, assim como os níveis hormonais das MTC (dosados semestralmente), encontra-se na Tabela 4. Não é rotina a solicitação da avaliação da testosterona livre pelo serviço de Endocrinologia da FMUSP, porém a averiguação dos níveis da prolactina é feita periodicamente.

Tabela 4 − Níveis hormonais e a terapia com esteroides sexuais administrada para 20 mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento no HC-FMUSP

ID	Níveis hormonais*					TES	
	Estradiol pg/ml	LH U/L	FSH IU/L	T ng/dL	PRL ng/mL	citrato de[a] ciproterona	Estrógenos[b] conjugados
ACA	15,0	5,6	14,6	38	14,2	1	1
ADSC	30,2	1,6	1,1	123	26,8	1	1
AJC	15,1	7,5	11,8	103	9,8	1	1
CDJ	15,3	1	2,2	38	28,7	1	1
DN	15,0	0,7	1,4	12	19,4	1	2
EDS	37,7	0,1	0,6	23	91,8	1	-
FRS	30,1	0,3	1,4	12	15,5	1	2
JMMS	15,0	3,5	4,3	95	35,3	1	2
JRPS	59,2	0,6	2,5	25	21,7	1	2
JSF	52,8	0,1	0,6	12	21,7	1	2
MBN	82,7	0,3	0,6	12	29,5	1	2
MMD	21,5	28,3	53,1	12	9,4	-	1
MROG	93,8	0,1	0,6	34	9,8	1	1
PHD	239,1	0,1	0,6	20	52,5	1	-
RBO	15,0	0,1	0,6	18	20,8	1	1
RSS	33,3	0,8	0,9	36	17,9	1	1
VFD	26,1	7,1	5,9	225	11,7	1	1
VGS	33,6	0,1	0,8	12	19,5	1	1
WRS	52,9	0,6	0,6	12	20,4	1	1
WSZ	32,0	0,1	0,6	29	24,6	1	1

Legenda: ID – caracteres de identificação; TES – Terapia/tratamento com esteroides sexuais; LH – hormônio luteinizante; FSH – hormônio folículo estimulante; T – testosterona total; PRL – prolactina.
[a] comprimido de 50mg/dia; [b] drágea(s) de 0,625mg/dia.
*Valores Normais – estradiol: até 42,6 pg/mL; LH: 1,7 a 8,6 IU/L; FSH: 1,5 a 12,4 IU/L; T: 249 a 836 ng/dL; PRL: 3,4 a 18,6 ng/mL.

4.2.4 Tempo – em meses – de tratamento com esteroides sexuais das mulheres transexuais com disforia de gênero

O tempo mínimo de uso de esteroides sexuais pelas MTC foram 19 meses, e o máximo, de 252 meses, média de 36,50 e DP de 60,75.

4.2.5 Comparações dos níveis hormonais entre os grupos das mulheres transexuais com disforia de gênero

Comparamos os resultados dos níveis hormonais do estradiol, FSH, LH e testosterona entre os grupos das MT pelo teste de Mann-Whitney *U*; e verificamos que a testosterona total é significativamente maior nas MTS ($p < 0,001$), enquanto o FSH e o LH são significativamente maiores nas MTC ($p < 0,001$). Não observamos diferenças em relação ao estradiol entre os grupos ($p = 0.892$). Os dados encontram-se dispostos na Tabela 5, a seguir.

Tabela 5 – Comparações dos níveis hormonais entre os grupos das mulheres transexuais com disforia de gênero (N = 40)

Grupo	N	Testosterona total (ng/dL)	Testosterona livre (pmol/L)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	Estradiol (pg/mL)
MTS[a]	20	648.3 ± 267.4	391.3 ± 23.8	7.2 ± 7.1	6.5 ± 2.7	30.2 ± 7.8
MTC[a]	20	65.9 ± 110.6	**	5.9 ± 11.9	2.9 ± 6.4	55.8 ± 93.0

Legenda: As médias dos níveis hormonais das mulheres transexuais sem tratamento hormonal com esteroides sexuais (MTS) e das em tratamento hormonal com esteroides sexuais (MTC) são seguidas pelo desvio padrão.
*Valores Normais – Estradiol: até 42,6 pg/mL; hormônio luteinizante (LH): 1,7 a 8,6 IU/L; hormônio folículo estimulante (FSH): 1,5 a 12,4 IU/L; testosterona: 249 a 836 ng/dL; testosterona livre: 131 a 640 pmol/L;
**Não é rotina a dosagem de testosterona livre das mulheres transexuais em acompanhamento endocrinológico no HC-FMUSP.
[a] Comparação entre os grupos: a testosterona é significativamente maior nas MTS ($p < 0,001$); enquanto o FSH e o LH são significativamente maiores nas MTC ($p < 0,001$). Não foram observadas diferenças em relação ao estradiol entre os grupos ($p = 0.892$), teste de Mann-Whitney *U*.
A análise estatística foi realizada empregando o SSPS versão 18.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

4.2.6 Lateralidade cerebral da amostra

Todas as MT eram destras, entre os grupos-controle; um HT e uma MH eram mais hábeis com a mão esquerda. Avaliamos essa variável pelo teste exato de Fisher e não observamos diferenças entre os grupos ($p = 0,999$).

4.3 Morfometria baseada no voxel

Inicialmente, serão apresentados os resultados dos volumes totais dos compartimentos cerebrais e as diferenças entre os grupos. Para os resultados da análise da morfometria baseada no voxel, reportamos as diferenças estatisticamente significativas, corrigidas para múltiplas comparações ($pFWE \leq 0,05$). Outro critério adotado foi que somente regiões com, no mínimo, 30 voxels contínuos seriam citadas.

Empregamos os símbolos “>” (maior) e “<” (menor), para apontar uma comparação e a relação da diferença entre os grupos.

4.3.1 Volumes totais cerebrais e diferenças entre os grupos

Os volumes totais da SB; da SC; do LCR; tecidual total (TV) calculado pela soma da SB e SC; e o intracraniano total (TIV), calculado pela soma de: SB + SC + LCR; estão dispostos na Tabela 6, a seguir. Interessante, apesar não de ser um dado significativo, que todos os volumes exibiram a seguinte transição: MH < MTC < MTS < HT para as médias e desvios padrão. Realizamos as comparações dos volumes totais entre os grupos por meio da ANOVA, e identificamos diferenças entre eles. Na sequência, realizamos testes *post-hoc* pelo método de Tukey HSD, e notamos que os grupos das MT (MTS e MTC) e o grupo dos HT apresentam volumes maiores da SB, LCR, SC, TV e TIV em relação às MH, Tabela 7, na sequência.

Tabela 6 − Dados dos volumes totais cerebrais de 80 indivíduos, distribuídos em 4 grupos

Variáveis	MTS N =20	MTC N=20	HT N=20	MH N=20	P*
Volume da SC (ml)	726 ± 59	715 ± 46	755 ± 62	667 ±46	<0,001
Volume do LCR (ml)	310 ± 28	302 ± 36	321 ± 26	278 ± 29	<0,001
Volume da SB (ml)	522 ± 46	516 ± 40	532 ± 41	481 ± 36	0,001
TV (ml)	1248 ± 102	1232 ± 83	1286 ± 99	1148 ± 79	<0,001
TIV (ml)	1558 ± 126	1534 ± 110	1608 ± 117	1425 ± 99	<0,001

Legenda: MTS – mulheres transexuais sem tratamento hormonal com esteroides sexuais; MTC – mulheres transexuais em tratamento hormonal com esteroides sexuais; HT – homens heterossexuais; MH – mulheres heterossexuais; SC – substância cinzenta; LCR – líquido cefalorraquiano; SB – substância branca; TV – volume tecidual total, composto pela soma de SB e SC; TIV – volume intracraniano total (SB + SC + LCR);
Os volumes estão expressos em mililitros (ml), acompanhados pela sua média e do desvio padrão.
*Valor de P da ANOVA.
A análise estatística foi realizada empregando o SSPS versão 18.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

Tabela 7 – Diferenças significativas dos volumes totais cerebrais nas comparações *post-hoc* entre dois grupos (método de Tukey HSD)

	SC	LCR	SB	TV	TIV
	Valor de P				
MTS > MH	0.01	0.04	0.007	0.002	0.001
MTC > MH	0.023	0.02	0.042	0.023	0.014
HT > MH	< 0.001	< 0.001	0.002	0.001	0.001

Legenda: MTS – mulheres transexuais sem tratamento hormonal com esteroides sexuais; MTC – mulheres transexuais em tratamento hormonal com esteroides sexuais; HT – homens heterossexuais; MH – mulheres heterossexuais; SC – substância cinzenta; LCR – líquido cefalorraquiano; SB – substância branca; TV – volume tecidual total, composto pela soma de SB e SC; TIV – volume intracraniano total (SB + SC + LCR).
A análise estatística foi realizada empregando o SSPS versão 18.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

4.3.2 Diferenças de volume regional na substância cinzenta

Em primeiro lugar, no mapa estatístico ANCOVA (comparação dos volumes regionais entre os quatro grupos), constatamos uma região com 1240 voxels no giro superior medial frontal esquerdo (E) se estendendo, em ambos os hemisférios cerebrais, para a área suplementar motora (SM) e para o lobo paracentral, que corresponde à área de Broadmann 6 (BA 6) (*vide* Tabela 8, Figura 9, a seguir).

Encontramos regiões com aumento de VSC nas comparações entre dois grupos (testes *post-hoc*) no lobo paracentral E, estendendo-se para o lobo paracentral D e para a área SM de ambos os hemisférios cerebrais, e o giro pré-central E nos HT; assim como nas MTC no giro superior medial frontal E se estendendo bilateralmente para a área SM e lobo paracentral, comparados às MH. Ambas as regiões correspondem à BA 6. Aumento de VSC, nessa mesma região, foi observado nas MTS em relação às MH, porém esse achado não resistiu à correção para múltiplas comparações. Os dados estatísticos encontram-se na Tabela 8, e as imagens correspondentes nas Figuras 10 e 11, na sequência.

Tabela 8 – Diferenças regionais de volume na substância cinzenta – comparação entre quatro grupos (N =80) e comparações *post-hoc* entre dois grupos

Comparações	**Região**	**F[1]**	**T[2]**	**Z[3]**	**P[4]**	**Número de voxels**	**Coordenadas (x,y,z)[6]**
ANCOVA	Giro superior medial frontal E (estendendo-se bilateralmente para a área suplementar motora e para o lobo paracentral) - BA 6	14,46		5,09	0,010	1240	0 -7 67
Testes *post-hoc*							
MTC > MH	Giro superior medial frontal E (estendendo-se bilateralmente para a área suplementar motora e para o lobo paracentral) - BA 6		5,29	4,85	0,023	1994	0 -7 67
HT > MH	Lóbulo paracentral E (estendendo-se para o lobo paracentral D, área suplementar motora e o lobo pré-central E) - BA 6		5,92	5,34	0,002	1383	0 -9 67

Legenda: MTC – mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais; HT – homens heterossexuais; MH – mulheres heterossexuais; BA 6 – área de Brodmann 6; E – esquerdo; D – direito.

[1]valor de *F* (ANCOVA – comparação entre os quatro grupos); [2]valor de T (testes *post-hoc*) para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; [3]*Z scores* para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; [4]valor de P corrigido para múltiplas comparações; deduções foram feitas em cada voxel, individualmente, (*Family wise error* – FWE) e com um limite mínimo de 30 voxels contíguos; [5]Número de voxels contíguos que ultrapassou o limite inicial de p <0,001 (não corrigido) nos mapas paramétricos; [6]MNI coordenadas do voxel de máxima significância estatística dentro de cada cluster.

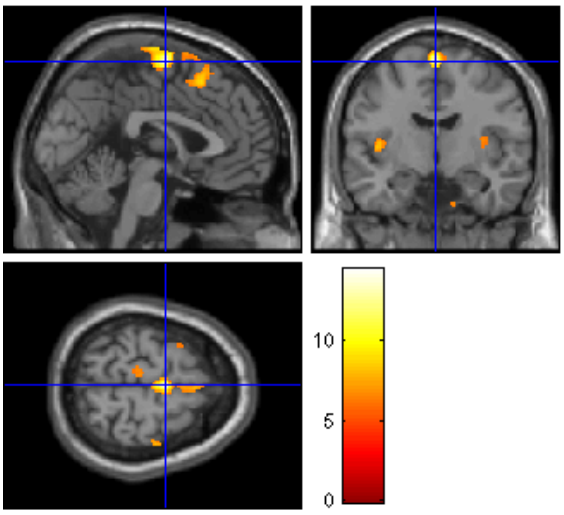

Figura 9 – Região com diferença de volume da substância cinzenta na comparação entre os quatro grupos [mulheres transexuais com disforia de gênero sem uso de hormônios, mulheres transexuais com disforia de gênero em uso de hormônios, homens e mulheres heterossexuais (N = 80)]

Legenda – A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado no **giro superior medial frontal esquerdo** (estendendo-se bilateralmente para a área suplementar motora e para o lobo paracentral), ressaltado em amarelo. Esta região de substância cinzenta apresentou diferença estatisticamente significativa $p \leq 0,05$ após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos. Os detalhes estatísticos estão na Tabela 8, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de *F*.

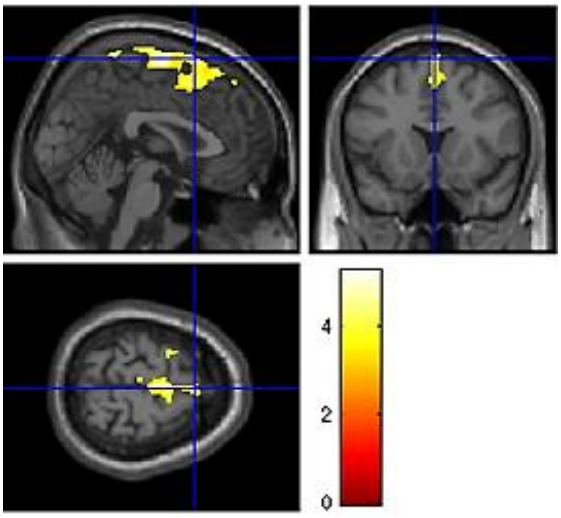

Figura 10 – Região com aumento de volume da substância cinzenta em mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40).

Legenda – A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado no **giro superior medial frontal esquerdo** (estendendo-se bilateralmente para a área suplementar motora e para o lobo paracentral), ressaltado em amarelo. Esta região de substância cinzenta apresentou diferença estatisticamente significativa $p \leq 0,05$ após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos. Os detalhes estatísticos estão na Tabela 8, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de T.

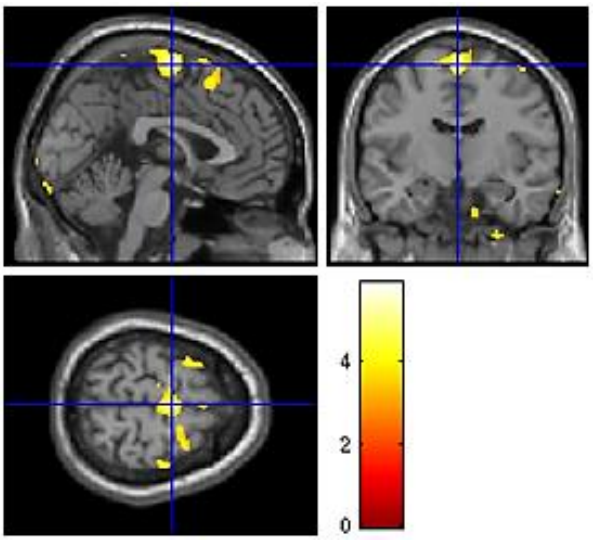

Figura 11 – Região com aumento de volume da substância cinzenta em homens heterossexuais comparados às mulheres heterossexuais (N = 40).
Legenda – A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado no **lóbulo paracentral esquerdo** (estendendo-se para o lobo paracentral direito, área suplementar motora e o lobo pré-central esquerdo), ressaltado em amarelo. Esta região de substância cinzenta apresentou diferença estatisticamente significativa $p \leq 0,05$ após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos. Os detalhes estatísticos estão na Tabela 8, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de T.

4.3.3 Diferenças regionais de volume na substância cinzenta com a aplicação da ferramenta *small volume correction*

Aplicamos a ferramenta SVC do SPM, e constatamos na ANCOVA (comparação entre os quatro grupos) uma região na ínsula E [BA 13 – coordenadas de pico x, y, z -41, -9, 6, número de voxels (k)=243, pFWE=0.023 corrigido para múltiplas comparações, Z-score=3.78], e redução de volume nas ROIs nas seguintes comparações *post-hoc* entre dois grupos: (1) MTS < MH, na ínsula E de ambos os hemisférios cerebrais, e na ínsula direita (D), estendendo-se ao putâmen; (2) MTC < HT, em duas regiões da ínsula E; (3) MTC < MH, na ínsula E, estendendo-se ao giro temporal inferior; e, na ínsula D, estendendo-se ao putâmen. Além do mais, empregamos a ferramenta SVC para investigar as comparações entre os grupos das MT, nas regiões que não apresentaram resultados significativos na ANCOVA, com a finalidade específica de mapear os efeitos da TES em volumes cerebrais das MT; e encontramos aumento de VSC no neocórtex parietal inferior E nas MTC, comparadas às MTS. Os dados estatísticos das regiões encontradas nessas

comparações estão dispostos na Tabela 9, a seguir. As diferenças com redução de volume na ínsula das MT podem ser observadas nas Figuras 12, 13, 14 e 15, na sequência.

Não encontramos diferenças em: amígdala, giro angular, núcleo caudado, cerebelo, giro do cíngulo, giro de Heschl, hipocampo, giro para-hipocampal, precuneus e tálamo.

Tabela 9 − Resultados com a aplicação da ferramenta SVC (*small volume correction*) nas regiões de interesse nas comparações *post-hoc* entre dois grupos da substância cinzenta.

Comparações	**Região**	**T[1]**	**Z[2]**	**P[3]**	**Número de voxels[4]**	**Coordenadas (x,y,z)[5]**
MTS < MH	Ínsula E – BA 13	4,07	3,85	0,014	828	-35 -17 13
	Ínsula D (estendendo-se ao putâmen) – BA 13	4,25	4,00	0,008	437	36 -9 12
MTC < HT	Ínsula E– BA 13	4,01	3,8	0,012	67	-36 5 -14
	Ínsula E–BA 13	3,79	3,6	0,031	60	-42 -7 4
MTC < MH	Ínsula E (estendendo-se para o giro temporal superior) – BA 13	4,22	3,98	0,004	755	-42 -10 6
	Ínsula D (estendendo-se ao putâmen) – BA 13	3,74	3,56	0,035	414	45 -4 3
MTC > MTS	Neocórtex parietal inferior E – BA 39	3,98	3,77	0,021	39	-33 -69 43

Legenda: MTS – mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais; MTC – mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento com esteroides sexuais; HT – homens heterossexuais; MH – mulheres heterossexuais; D – direito; E – esquerdo.
[1]valor de T para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; [2]*Z scores* para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; [3]valor de P corrigido para múltiplas comparações ($p_{FWE} \leq 0,05$); [4]Número de voxels contíguos que ultrapassaram o limite de ≥ 30; [5]MNI coordenadas do voxel de máxima significância estatística dentro de cada cluster.

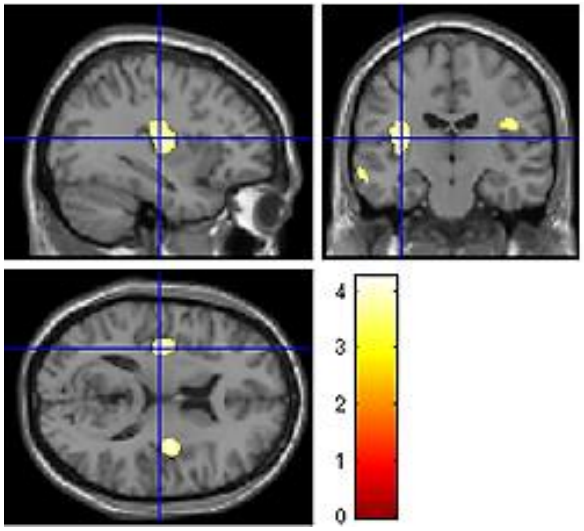

Figura 12 – Ínsula esquerda com menor volume de substância cinzenta nas mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40).

Legenda – A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado na **ínsula esquerda**, ressaltada em amarelo. Esta região de substância cinzenta apresentou diferença estatisticamente significativa $p \leq 0,05$ após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC) do Statistical Parametric Mapping (SPM). Os detalhes estatísticos estão na Tabela 9, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de T.

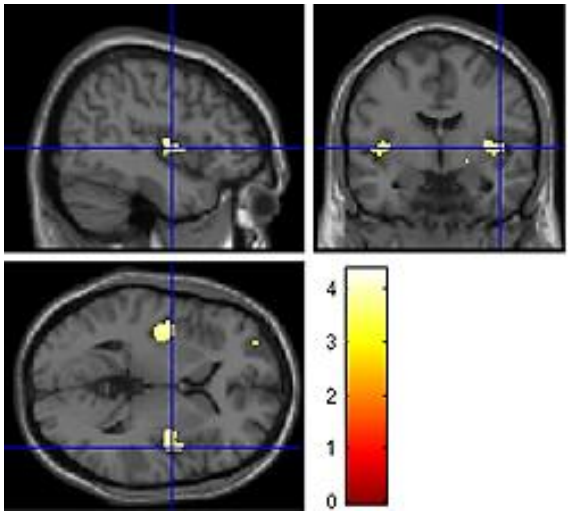

Figura 13 – Ínsula direita com menor volume de substância cinzenta nas mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40).

Legenda – A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado na **ínsula direita** (estendendo-se ao putâmen), ressaltada em amarelo. Esta região de substância cinzenta apresentou diferença estatisticamente significativa $p \leq 0,05$ após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC) do Statistical Parametric Mapping (SPM). Os detalhes estatísticos estão na Tabela 9, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de T.

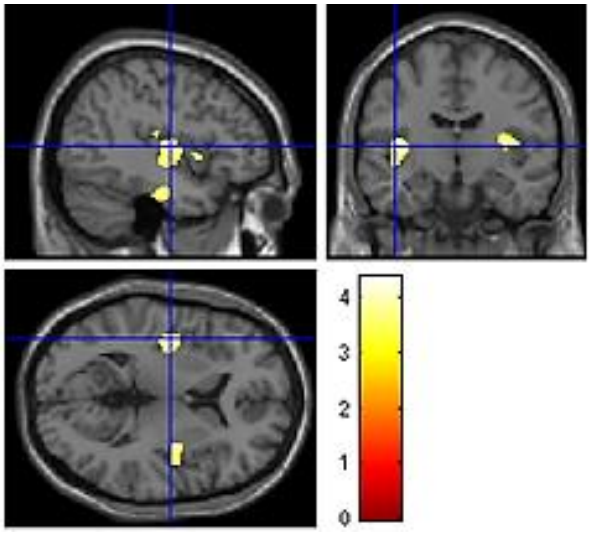

Figura 14 – Ínsula esquerda com menor volume de substância cinzenta nas mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40).

Legenda − A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado na **ínsula esquerda** (estendendo-se para o giro temporal superior), ressaltada em amarelo. Esta região de substância cinzenta apresentou diferença estatisticamente significativa $p \leq 0{,}05$ após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC) do Statistical Parametric Mapping (SPM). Os detalhes estatísticos estão na Tabela 9, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de T.

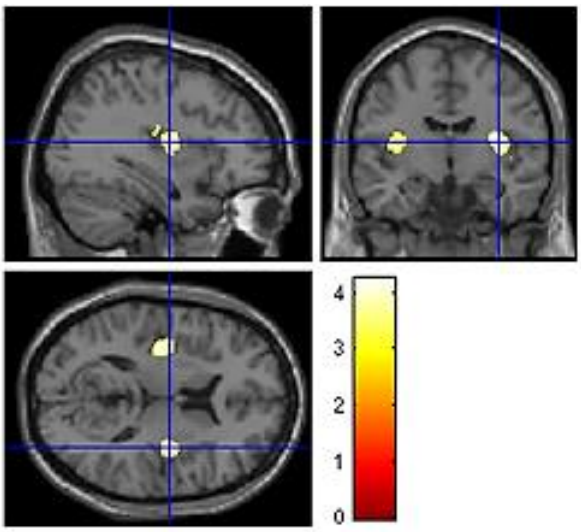

Figura 15 – Ínsula direita com menor volume de substância cinzenta nas mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas às mulheres heterossexuais (N = 40).

Legenda − A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado na **ínsula direita** (estendendo-se ao putâmen), ressaltada em amarelo. Esta região de substância cinzenta apresentou diferença estatisticamente significativa $p \leq 0{,}05$ após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC) do Statistical Parametric Mapping (SPM). Os detalhes estatísticos estão na Tabela 9, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de T.

4.3.4 Diferenças de volume regional na substância branca

Não observamos diferenças de volume da SB (VSB) na comparação entre os quatro grupos [ANCOVA (N = 80)], assim como nos testes *post-hoc* (comparações entre dois grupos), na análise de todo o cérebro, com correção para múltiplas comparações (pFWE<0.05).

4.3.5 Diferenças de volume regional na substância branca com a aplicação da ferramenta *small volume correction*

Aplicamos a ferramenta SVC do SPM para a ANCOVA (comparação entre os quatro grupos) com a finalidade de investigar diferenças regionais de VSB nas ROIs *a priori*, e não verificamos regiões estatisticamente significativas. Entretanto, observamos uma tendência com diferenças de VSB no joelho do CC (p = 0,069). Nas comparações *post-hoc* entre dois grupos, constatamos aumento do volume no joelho do CC nas MTC e nas MH, além de uma tendência nas MTS (p = 0,058), ao serem comparadas aos HT (Tabela 10 e Figuras 16, 17 e 18, na sequência). Para as demais regiões (corpo do CC, cíngulo, esplênio do CC, área orbitofrontal, área pré-central e área pré-frontal superior), não observamos diferenças.

Tabela 10 − Resultados com a aplicação da ferramenta SVC (*small volume correction*) nas regiões de interesse nas comparações *post-hoc* entre dois grupos da substância branca

Comparações	Região	T[1]	Z[2]	P[3]	Número de voxels[4]	Coordenadas (x,y,z)[5]
MTC > HT	Joelho do CC	4.22	3.98	0.007	80	12 20 -6
MH > HT	Joelho do CC	3.58	3.42	0.043	53	-14 24 -6
MTS > HT	*Joelho do CC*	*3.47*	*3.32*	*0.058*	*30*	*-12 35 4*

Legenda: MTS – mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais; MTC – mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais; HT– homens heterossexuais; MH – mulheres heterossexuais; CC – corpo caloso; em *itálico*, exibe tendência.

[1]valor de T para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; [2]Z scores para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; [3]valor de P corrigido para múltiplas comparações ($p_{FWE} \leq 0{,}05$); [4]Número de voxels contíguos que ultrapassaram o limite de ≥ 30; [5]MNI coordenadas do voxel de máxima significância estatística dentro de cada cluster.

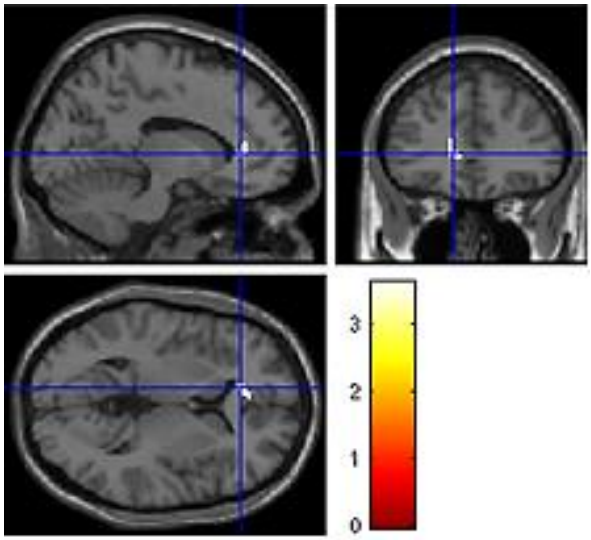

Figura 16 – Joelho do corpo caloso com maior volume da substância branca em mulheres transexuais com disforia de gênero sem tratamento hormonal com esteroides sexuais, comparadas aos homens heterossexuais (N = 40).
Legenda – A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado **joelho do corpo caloso**, ressaltado em branco. Esta região de substância branca apresentou uma tendência (p = 0,058) após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC) do Statistical Parametric Mapping (SPM). Os detalhes estatísticos estão na Tabela 10, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de T.

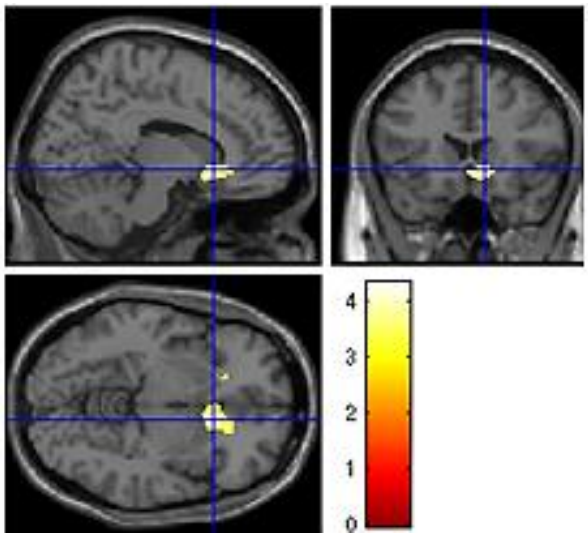

Figura 17 – Joelho do corpo caloso com maior volume da substância branca em mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com uso de esteroides sexuais, comparadas aos homens heterossexuais (N = 40).
Legenda – A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado no **joelho do corpo caloso**, ressaltado em amarelo. Esta região de substância branca apresentou diferença estatisticamente significativa $p \leq 0,05$ após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC) do Statistical Parametric Mapping (SPM). Os detalhes estatísticos estão na Tabela 10, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de T.

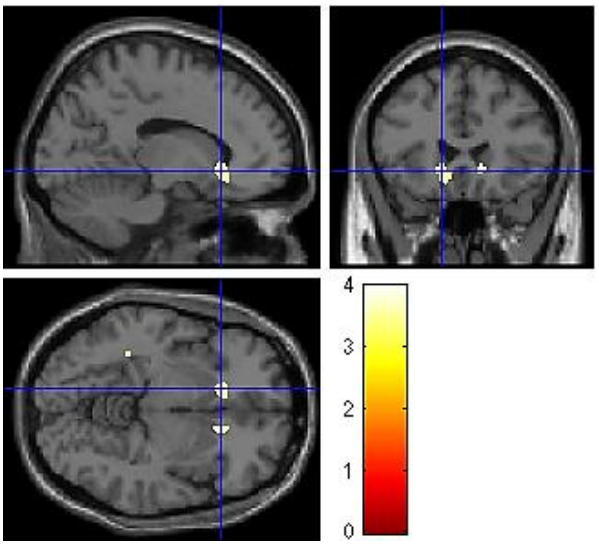

Figura 18 – Joelho do corpo caloso com maior volume da substância branca em mulheres heterossexuais, comparadas aos homens heterossexuais (N = 40)
Legenda – A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado no **joelho do corpo caloso**, ressaltado em amarelo. Esta região de substância branca apresentou diferença estatisticamente significativa $p \leq 0,05$ após a correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 30 voxels contíguos, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC) do *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Os detalhes estatísticos estão na Tabela 10, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de T.

4.4 Correlação do tempo de uso – em meses – intragrupo das mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais com volumes regionais da substância branca e cinzenta.

Correlacionamos o tempo de uso (direto e indireto), em meses, do tratamento com esteroides sexuais intragrupo das MTC com volumes regionais da SC e SB, e não notamos correlações após a correção por múltiplas comparações (pFWE<0.05).

4.5 Diferenças nos valores da anisotropia fracionada por DTI entre os grupos

Não encontramos diferenças na comparação entre os quatro grupos [ANCOVA (N=80)], assim como nos testes *post-hoc* − comparações entre dois grupos. Aplicamos a ferramenta SVC do SPM nas ROIs nas comparações entre dois grupos, e encontramos redução da AF nas MTC no FLS D em relação aos HT e no corpo do CC comparadas às MH. Os dados dos resultados significativos encontram-se na

Tabela 11. Para as demais regiões, *a priori* (cíngulo, esplênio do CC, FFOI, joelho do CC e TCE), não observamos alterações.

Tabela 11 – Diferenças da anisotropia fracionada com a aplicação da ferramenta SVC (*small volume correction*) nas regiões de interesse nas comparações *post-hoc* entre dois grupos

Comparações	Região	T[1]	Z[2]	P[3]	Número de voxels[4]	Coordenadas (x,y,z)[5]
MTC < HT	Fascículo longitudinal superior direito	4,59	4,29	0.035	30	41 -45 5
MTC < MH	Corpo do corpo caloso	4,77	4,44	0,041	30	-9 -4 31

Legenda: MTC – mulheres transexuais com disforia de gênero em tratamento hormonal com esteroides sexuais; HT– homens heterossexuais; MH – mulheres heterossexuais;
[1]valor de T para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; [2]Z scores para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; [3]valor de P corrigido para múltiplas comparações ($p_{FWE} \leq 0,05$); [4]Número de voxels contíguos que ultrapassaram o limite de ≥ 30; [5]MNI coordenadas do voxel de máxima significância estatística dentro de cada cluster.

4.6 Sumário dos principais resultados encontrados na amostra

A variável idade não mostrou diferenças entre os grupos. As MTS apresentaram menor escolaridade (em anos) em relação aos controles. Em relação aos níveis hormonais, por um lado, os resultados demonstraram que as MTS não estavam em uso de esteroides sexuais; por outro, os níveis hormonais refletem o TES nas MTC, assim como não constatamos alterações nas características sexuais secundárias nas MTS. A comparação dos níveis hormonais entre os grupos das MT evidenciou a diminuição da testosterona total nas MTC em relação às MTS, esse não ocorreu em relação ao estradiol, que não apresentou diferenças entre os grupos.

Os volumes totais cerebrais (SB, SC, LCR, TV e TIV) dos grupos com os indivíduos do mesmo sexo de nascimento (MTS, MTC e HT) não apresentaram diferenças entre eles, mas estes mostraram maiores volumes que as MH.

Nas comparações voxel a voxel dos volumes regionais da SC e da SB, verificamos que as MTC e os HT apresentaram maior VSC na BA 6 se comparados com as MH, a mesma região foi observada nas MTS em relação às MH, porém, os resultados não resistiram à correção por múltiplas comparações. Além disso, constatamos redução do VSC na ínsula, em ambos os hemisférios cerebrais, nas MT

em relação às MH, bem como em duas regiões na ínsula E das MTC comparadas aos HT. Averiguamos aumento do VSC no neocórtex parietal inferior E nas MTC em relação às MTS. Por sua vez, verificamos maior VSB no joelho do CC nos indivíduos que compartilham a GI feminina (MTS, MTC e MH) quando comparados aos HT.

Correlacionamos o tempo de uso de esteroides sexuais intragrupo nas MTC e não observamos correlação com volumes regionais da SC e da SB.

Finalmente, constatamos redução da AF por DTI nas MTC no FLS D se comparadas aos HT, e no corpo do CC em relação às MH.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Os resultados serão discutidos em três subcapítulos: (i) morfometria baseada no voxel; (ii) anisotropia fracionada por tensores de difusão; e (iii) considerações gerais e limitações do estudo.

5.1 Morfometria baseada no voxel

Até onde se pode avaliar, esta é a primeira vez que se pesquisam diferenças de volumes regionais da SB e da SC em dois grupos de MT homossexuais, o primeiro constituído por MT sem uso de esteroides sexuais (MTS), o segundo com MT que estavam em uso de esteroides sexuais, há, pelo menos, um ano (MTC). Em relação aos níveis hormonais, as MTS mostraram a testosterona total aumentada em relação às MTC, e os grupos não tiveram diferença nos níveis de estradiol (*vide* Tabela 5); confirmando que o uso oral de estrógenos conjugados em baixas doses em conjunto com acetato de ciproterona é eficaz para a supressão do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal; tal terapêutica vem sendo recomendada no tratamento das MT em acompanhamento pelo programa do *processo transexualizador* do HC-FMUSP, conforme relatam Costa e Mendonça (2014)[114].

5.1.1 Diferenças nos volumes totais cerebrais e regionais na substância cinzenta

As medidas totais de volume não apresentaram diferenças entre os grupos com dos sujeitos com o mesmo sexo de nascimento (MTS, MTC e HT – *vide* Tabela 7), e estes apresentaram maiores volumes totais em relação às MH, o que está alinhado com estudos que verificaram o dimorfismo sexual cerebral[42,72,73]. O fato dos três grupos com indivíduos com o mesmo sexo de nascimento terem apresentado cérebros maiores em relação às mulheres sugere que as diferenças nos volumes totais

são influenciadas pelo sexo biológico. A despeito das MTC fazerem uso crônico de TES (mínimo de 19 meses, vide subcapítulo 4.2.4), não verificamos diferenças nos volumes totais cerebrais ao comparamos diretamente as MTS com as MTC. Dois estudos anteriores, que investigaram sujeitos semelhantes a nossa amostra, verificaram resultados divergentes em relação aos nossos, o primeiro estudo mostrou que, após quatro meses de TES, o volume cerebral total das MT diminuiu para proporções relacionadas ao gênero feminino[85]; o segundo estudo verificou redução da CTh e de estruturas subcorticais no hemisfério D (tálamo e globo pálido), assim como, um alargamento do sistema ventricular nas MT em uso de TES, há, pelo menos, seis meses[94]. Essas diferenças podem ser explicadas pelo fato do nosso estudo ser transversal, enquanto os outros foram investigações longitudinais dos mesmos sujeitos, portanto, mais sensíveis para avaliar a influência do TES nos volumes totais cerebrais e regionais ao longo do tempo.

Em relação às diferenças de volumes regionais na SC, constatamos redução de volume em uma grande área no córtex superior posterior frontal nas MH em relação aos demais grupos (MTS, MTC e HT). Como a nossa abordagem estatística objetivou identificar variações de SVC regionais que poderiam estar relacionadas com a transexualidade, as comparações *post-hoc* diretas de dois grupos entre os grupos HT e MH do nosso estudo não devem ser consideradas de forma tão abrangente, as quais indicam qual é o perfil predominante de diferenças de volumes cerebrais. No entanto, a detecção de SVC reduzidos em regiões frontais superiores e posteriores no grupo das MH não é incompatível com os padrões regionais previamente descritos do dimorfismo sexual do cérebro humano[72,123].

É relevante observar que, embora o aumento de SVC regional no córtex superior posterior frontal tenha sido constatado em três grupos de indivíduos com o mesmo sexo de nascimento (MTS, MTC e HT), as comparações *post-hoc* de dois grupos mostraram diferenças nos valores de significância para este achado. Especificamente, o aumento do SVC regional na BA 6 foi atenuada no grupo MTS, o qual não resistiu à correção para múltiplas comparações, na conferição *post-hoc* direta com o grupo das MH. Isto pode indicar que, nas MTS, haveria uma redução do volume desta região, em relação ao cérebro masculino. No entanto, tal

distanciamento das MT em relação ao sexo biológico no SVC regional frontal deve ser interpretada como sutil nesse estudo.

A respeito das considerações mencionadas anteriormente, a comprovação do aumento de VSC na BA 6 no grupo das MTC pode parecer contraditória, dados os efeitos feminizantes globais verificados nas TW em TES[85,94]. No entanto, existem achados anteriores de aumento de VSC em várias regiões corticais em mulheres na pós-menopausa, que estavam em terapia de reposição hormonal com estrógenos[124], incluindo o aumento da densidade de SC nas áreas paracentral e pré-central[125], bem como no giro frontal superior[123]. Tais achados anteriores foram interpretados como sendo o reflexo da influência do tratamento hormonal na neuroplasticidade cerebral. Além disso, estudos funcionais por RMI que investigaram a influência dos estrógenos em mulheres menopausadas e verificaram: maior atividade no lobo parietal inferior durante o armazenamento das tarefas com conteúdo verbal[126], e maior atividade no giro superior medial frontal E ao serem realizadas tarefas de memória[127].

Quando comparados diretamente, os volumes regionais do cérebro entre os grupos MTS e MTC, apenas um foco com diferença significativa foi detectado, ou seja, houve aumento de VSC no neocórtex parietal inferior E no grupo das MTC (ver Tabela 9). No estudo de VBM por Simon *et al.* (2013), observou-se redução de VSC no neocórtex parietal em um grupo de transexuais de ambos os sexos, sem uso de TES[87]. O achado de aumento do volume parietal em nosso estudo pode estar associado aos efeitos feminizantes da TES. Um estudo morfológico e funcional por RMI anterior, realizado por Koscik *et al*. (2009), verificou que as mulheres apresentavam, proporcionalmente, maior VSC do que os homens nos lobos parietais, e que essa diferença pode estar relacionada com uma desvantagem em tarefas envolvendo rotação mental[128].

Ao analisarmos em conjunto os resultados da influência da TES em volumes totais e regionais cerebrais, por meio de estudos com neuroimagnes, observamos que: (i) os efeitos da TES em volumes totais cerebrais podem variar *versus* a ação da TES em diferenças encontradas em volumes regionais, (ii) estruturas cerebrais distintas podem diferir sob a influência da TES. Além disso, os diferentes resultados encontrados entre os grupos das MTS e das MTC do nosso estudo sugerem que as

associações de padrões de volume cerebral, concomitantemente com a GD e o uso de TES, podem ser complexas, e com variações em relação à direção de associações com essas duas dimensões.

O primeiro estudo por VBM com MT foi realizado por Luders *et al*. (2009), que notaram o putâmen D com maior VSC nas MT em relação aos homens-controle, e foi a primeira estrutura extra-hipotalâmica *in vivo* que apresentou sinais de feminização[86]. Na sequência, Savic e Arver (2011) constataram essa associação no putâmen por VBM ao aplicarem a ferramenta SVC, porém, por volumetria estrutural, verificaram que o putâmen estava diminuído nas MT, assim como o tálamo[74]. Neste estudo, constatamos redução significativa do VSC da ínsula, bilateralmente nas MT quando comparadas às MH, enquanto Savic e Arver relataram maior VSC na ínsula D das MT em relação aos controles[74]. Embora um estudo por RMI anterior identificou redução do volume da ínsula D nas MT em uso de TES[94], a nossa conclusão é que essa diferença na ínsula não esteja relacionada ao uso de TES, uma vez que este achado estava presente em ambos os grupos de MT se comparados às MH. Por outro lado, o padrão de redução de volume na ínsula verificado nas MT homossexuais do nosso estudo contrasta com os achados do estudo Savic e Arver (2011) que identificaram aumento de volume na ínsula D das MT heterossexuais (não homossexuais)[74].

Em relação à orientação sexual das MT, as demandas relacionadas ao gênero, frequentemente, se apresentam em fases precoces do desenvolvimento nas MT homossexuais, enquanto nas MT não homossexuais, as manifestações das questões relacionados ao gênero tendem a se manifestar em períodos posteriores do desenvolvimento[21-23]. Apesar de essa categorização ser alvo de críticas, ela tem sido sugerida para estudos com neuroimagens que envolvam indivíduos transexuais[24,74,86], uma vez que correlatos neurobiológicos com a orientação sexual nas MT precisam ser mais bem esclarecidos. Vale lembrar que um estudo por VBM que investigou diferenças de VSC regionais em homens e mulheres cisgêneros (heterossexuais e homossexuais), e não constatou diferenças entre os homens heterossexuais e homossexuais, ao passo que se verificou diminuição regional de VSC bilateralmente no córtex temporal, na região ventral do cerebelo e no córtex pré-motor E nas mulheres homossexuais, quando comparadas às heterossexuais[129]. Por sua vez,

estudos funcionais por neuroimagens que empregaram estimulação erótica visual em homens cisgêneros observaram: (i) ativação da ínsula anterior e do cíngulo anterior em heterossexuais[130,131]; (ii) padrões distintos de conectividade cerebral entre hétero e homossexuais[132,133]; (iii) em relação à ínsula, ela foi ativada em ambos os hemisférios cerebrais, independentemente da orientação sexual dos sujeitos[134]. Mulheres cisgêneras respondem de forma semelhante aos estímulos sexuais visuais considerados favoritos e não preferidos[135]. Somente um estudo funcional por MRI investigou um grupo de MT (heterossexuais e homossexuais) comparadas a mulheres e homens heterossexuais, foi observado que as MT e as mulheres não apresentaram maior atividade cerebral em relação aos homens ao serem estimuladas por imagens com conteúdo erótico sexual, o que indica uma tendência de processamento cerebral relacionada à GI. Tendo em vista o exposto, sobrepor dois fenômenos distintos − orientação sexual e GI − em um estudo por VBM, seria altamente especulativo.

Vale ressaltar que um critério diagnóstico relevante para a GD é o sofrimento que acompanha a incongruência entre o corpo e a GI, por exemplo, as características sexuais secundárias não pertencerem ao gênero desejado, como observaram Fisher *et al*. (2014)[136]. Estudos anteriores por VBM com MT chamaram a atenção para estruturas relacionadas à percepção corporal, como a junção têmporo-parietal, neocórtex parietal inferior e a ínsula[74,87]. Soriano-Mas *et al*. (2011) observaram diminuição da ínsula em pessoas deprimidas com sintomas melancólicos[137], cujas alterações do seu volume e do córtex pré-frontal podem estar especificamente associados à manifestação de sintomas psicóticos no transtorno depressivo maior, de acordo com Busatto (2013)[138]. Craig (2009), em seus estudos, comenta que a ínsula tem relação com todas as sensações subjetivas, sendo o possível alicerce da interocepção[139,140], inclusive na representação da consciência corporal[140,141]; além do mais, ela é fundamental na conexão de sistemas funcionais distintos, envolvidos no processamento dos afetos, sensório-motores e cognitivos em geral[142,143]. Duas outras pesquisas avaliaram a conectividade cerebral em repouso dos transexuais: a primeira constatou um padrão de conectividade neural que infere características de sofrimento em decorrência da incongruência entre o sexo biológico e a GI[102]; a segunda verificou que a conectividade entre a ínsula D e o córtex sensório-motor estava negativamente relacionada a uma escala de bem-estar em relação ao gênero

desejado[103]. Hahn *et al*. (2015), analisaram a conectividade estrutural em transexuais e observaram diferenças singulares na eficiência da rede neuronal na região da ínsula[104]. Estas observações, em conjunto com as nossas conclusões sobre a redução do VSC na ínsula em ambos os hemisférios em dois grupos TW independentes, sugerem que tais diferenças regionais de VSC poderiam ser um marcador cerebral associado com a transexualidade e/ou serem um correlato cerebral do sofrimento associado com esta condição. Muito embora o aumento ou a diminuição de volume de uma determinada estrutura cerebral não esteja associado à sua funcionalidade. Todavia, foram observadas diferenças transitórias do VSC na área temporal média e no sulco intraparietal posterior E, em pessoas que começaram a praticar malabarismo, observado por Draganski *et al*. (2004)[144]. Do mesmo modo, foi descrito aumento da ínsula em praticantes de meditação por meio de técnicas centradas no corpo[145]. A hipótese de que variações de volume insulares em MT reflitam seu sofrimento poderão ser avaliadas em estudos futuros, com grandes amostras de indivíduos transexuais, procurando correlações significativas entre VSC com escalas que meçam a gravidade dos sintomas associados à GD.

5.1.2 Diferenças nos volumes regionais na substância branca

Os grupos dos indivíduos deste estudo que compartilharam a GI feminina (MTS, MTC e MH) apresentaram aumento de volume da SB no joelho do CC em comparação aos HT. Esta é a primeira vez que tal constatação é feita em estudo por VBM.

As diferenças no volume do CC foram pesquisadas por Luders *et al*. (2014) para identificar se elas estavam relacionadas ao volume cerebral, ou se o sexo biológico explicaria essas variações. Os autores concluíram, de um lado, que as alterações individuais do volume cerebral são as que representam o aparente dimorfismo sexual na anatomia do CC[146]; por outro, o crescimento do CC desde a infância até a idade adulta é um processo dinâmico e não linear, principalmente nos primeiros anos de vida; questão observada em um estudo por Tanaka-Arakawa *et al*. (2015) ao investigarem o volume do CC de indivíduos entre o primeiro mês de vida

até os 25 anos de idade, e não foram encontradas diferenças significativas no volume total do CC entre os sexos, embora a correlação entre o CC e o volume total cerebral no joelho do CC, no seu corpo na parte média posterior, e em partes do esplênio, foram maiores nas mulheres do que nos homens[147].

Nossos achados sugerem que o aumento de volume no joelho do CC nas MT, apresenta sinais de feminização, entranto, este indício necessita investigação por estudos posteriores.

5.2 Anisotropia fracionada por imagens de tensores de difusão

Em relação aos resultados da AF por DTI nesta pesquisa, verificamos redução da AF no FLS D das MTC em relação aos HT, e, também, no corpo do CC das MTC comparadas às MH. Há apenas dois estudos por DTI que investigaram as MT antes do uso de esteroides sexuais. O primeiro, por Rametti *et al*. (2011), observou que os valores significativos da AF no FLS D e E, TCE D e cíngulo D nas MT estavam ao meio do caminho entre os homens e as mulheres heterossexuais[88]. Por sua vez, o segundo estudo de Kranz *et al*. (2014) não identificou diferenças nos valores da AF nas MT, HTS, homens e mulheres; mas observou que a MD no TCE, em ambos hemisférios, foi a que apresentou maior relevância de diferenças entre os grupos de transexuais de ambos os sexos e controles[91].

As fibras da SB dividem-se em: (i) fibras de projeção (entre elas, cápsula interna e o *sagital stratum*), que conectam o córtex cerebral a regiões subcorticais; (ii) fibras de associação, que conectam diferentes áreas do córtex e podem ser classificadas como curtas (U) e longas. As fibras em U conectam áreas no mesmo lobo ou com regiões adjacentes, e as fibras de associação longas conectam lobos diferentes, formando pacotes (formações) de fibras proeminentes. Entre as maiores fibras de associação estão: FLS, fascículo longitudinal inferior, FFOI e o fascículo uncinado. Outras grandes fibras de associação são: (i) o cíngulo (caminha com o giro cingulado ao longo de toda sua extensão); (ii) o fórnix e a stria terminal; e (iii) as fibras comissurais (comissura anterior, CC e comissuras hipocampais), que interconectam os hemisférios cerebrais[148].

O desenvolvimento saudável cerebral é um processo complexo e dinâmico durante a infância e a adolescência, o qual foi averiguado por vários estudos[149-151]. As fibras da SB não seguem um percurso linear na infância e puberdade, diferenças individuais foram observadas na maioria das crianças e nos pré-adolescentes, variações estas evidentes no final da adolescência nos feixes comissurais e de projeção. No entanto, no início da idade adulta, grande parte das fibras de associação mostra sinais de maturação. O volume aumenta na maior parte dos tratos da SB no decorrer dos anos, sendo que o aumento da expansão e do volume na maioria das fibras de associação ocorre após a adolescência. O aumento de volume nos feixes da SB não está diretamente associado a maiores valores da AF ou redução da MD; as alterações nesses parâmetros estão associadas à maturação da microestrutura dos feixes da SB, ao invés da anatomia cerebral como um todo, conforme verificaram Lebel *et al*. (2011)[152].

Verificamos redução da AF no FLS D nas MTC desta pesquisa em relação aos HT, sendo que esse foi observado no estudo de Rametti *et al*. (2011) ao comparar as MT sem uso de esteroides sexuais com os homens-controle[88]. Assim sendo, as alterações verificadas no FLS D podem ter relação com a GD e/ou orientação sexual nas MT, já que as MT do estudo de Rametti *et al*. (2011)[88] e as do nosso estudo são homossexuais; também não se pode descartar uma possível influência do TES, nas diferenças verificadas nesse fascículo, já que não observamos alterações nas MTS.

O FLS se localiza na área superolateral ao lado do putâmen, e, durante o seu trajeto, um arco se forma (também chamado de fascículo arqueado) e envia ramificações para o lobo frontal, parietal, occipital e temporal. O FLS é dividido em quatro partes (FLS I, FLS II, FLS III e o fascículo arqueado) com funções distintas. Especificamente, o fascículo arqueado contém fibras que conectam o córtex frontal, parietal e temporal, com formato de arco em torno da ínsula e do putâmen. Em relação aos hemisférios cerebrais, o FLS no hemisfério E se relaciona com a linguagem, enquanto no direito, com o processamento visuoespacial e com alguns aspectos da linguagem (como a prosódia), como averiguaram Schmahmann *et al*. (2008)[153]. Além disso, esse trato apresenta alta anisotropia em formações de fibras ao longo do limite superior da ínsula[148]. As diferenças observadas no FLS D das MTC deste estudo localizavam-se na SB do lobo temporal. Um estudo funcional por meio

de tarefas de rotação mental investigou um grupo de MT antes do uso de hormônios e outro grupo durante o TES, comparadas com homens-controle. Os homens exibiram maior ativação do córtex parietal E, e ambos os grupos de MT revelaram forte ativação em regiões têmporo-occipitais, evidenciando um padrão distinto de ativação cerebral nas MT em relação aos homens. Interessante que maior atividade à E foi observada em todos os grupos, inclusive maior atividade no lobo temporal E das MT em TES em relação às MT sem uso de esteroides sexuais[96].

As diferenças encontradas no CC também ocorreram com as MTC, com menor AF no corpo do CC em relação às MH. O CC, como referido anteriormente, está classificado entre as fibras comissurais, que são as que interconectam os dois hemisférios. Ele contém mais de 300 milhões de axônios, sendo a maior estrutura de fibras do cérebro humano. Grande parte dessas fibras interconectam áreas corticais homólogas, porém outras fibras terminam em áreas não simétricas[148]. O CC pode ser dividido em três partes iguais: anterior, intermediário e posterior. E, mais anteriormente, na sua parte anterior, está o rostro do CC (conecta o córtex frontal medial e orbitário) e o joelho do CC (conecta as regiões pré-frontais dorsolaterais), e a região mais posterior da parte anterior do CC conecta as áreas motoras suplementares. A parte intermediária do CC forma o corpo do CC (sua parte anterior conecta regiões pré-centrais, e a parte posterior conecta regiões parietais pós-centrais e posteriores). A parte posterior do CC contém, anteriormente, o istmo (conecta regiões parietais posteriores e temporais superiores) e posteriormente, o esplênio (conecta os lobos parietais, occipitais e, provavelmente, os giros temporais inferiores)[153,154].

Estudos por DTI mostraram resultados divergentes sobre o dimorfismo sexual no CC: o primeiro evidenciou regiões com aumento significativo da FA e baixa intensidade de difusão no joelho e no corpo do CC dos homens em comparação às mulheres[155]; o segundo estudo, que incluiu um número considerado de sujeitos (N = 254), mostrou incremento da FA no CC (joelho e esplênio) nas mulheres em relação aos homens[110].

Foi observado, em uma pesquisa, que os hormônios femininos exercem efeitos positivos na comunicação inter-hemisférica, ao conservar o processamento autônomo dos hemisférios cerebrais envolvidos com o sistema motor[156]. Por sua vez, dois

estudos com modelo animal investigaram as influências dos esteroides sexuais no CC. Constataram-se duas influências. A primeira, conduzida por Patel *et al*. (2013)[157], verificou que o estradiol e a testosterona circulantes desempenham um papel essencial na manutenção da mielinização e da integridade na condução axonal no CC, enquanto a gonadectomia tem um impacto negativo significativo sobre essa integridade. Observou-se que a castração nos ratos foi mais prejudicial que a ooforectomia. Nesse estudo, foi averiguado que a condução nos feixes do CC das ratas sem ovários, mas que recebiam suplemento de estradiol, apresentou aumento significativo na mielinização das fibras em relação ao grupo placebo; já para os ratos castrados, a reposição hormonal com dihidrotestosterona foi menos eficiente para restaurar a mielinização. Interessante que a suplementação com estrógenos nos grupos gonadectomizados (machos e fêmeas) aumentou o número de oligodendrócitos.

Enfim, essa pesquisa sugere que o estradiol desempenha um papel crucial na mielinização e na eficiência da condução neuronal no CC em ambos os sexos dos animais. A segunda, realizada por Pesaresi *et al*. (2015), averiguou que a supressão da testosterona endógena por meio da castração dos ratos estava associada ao menor diâmetro do axônio e com alterações na sua distribuição, aproximando-se das ratas. Por meio de ensaio *in vitro*, evidenciou-se que o Mibolerone (testosterona sintética) influencia o transporte axonal de uma forma tempo e dose-dependente, além de aumentar o calibre axonal. Os autores comentam que esses dados são consistentes com o papel da testosterona na formação do axônio, regulando o seu crescimento radial, como previsto por estudos iniciais em humanos[158].

5.3 Considerações gerais e limitações deste estudo

O CC foi a estrutura que apresentou diferenças entre os grupos nos dois métodos empregados nessa pesquisa. Observamos, nas comparações com os HT, de um lado, aumento do volume da SB por VBM no joelho do CC nos grupos dos indivíduos que compartilham a GI feminina (MTS, MTC e MH); de outro, redução da AF no corpo do CC nas MTC em relação às MH. Apesar de esses resultados

acenarem divergência, alguns comentários merecem ser feitos: (i) as MTC mostraram aumento do volume da SB por VBM no joelho do CC à E e menor valor da AF no corpo do CC à D – regiões distintas do CC; (ii) não foram observadas alterações nas comparações entre os grupos-controle ou entre os grupos das MT no CC, tanto por VBM, quanto por DTI; (iii) somente o grupo das MTC apresentou diferenças no CC pelos dois métodos empregados neste estudo; e (iv) as MTC faziam uso crônico de bloqueador da testosterona (citrato de ciproterona) associado aos estrógenos conjugados. Assim sendo, uma hipótese especulativa para esses indícios seria uma possível influência do TES nas alterações observadas no joelho e corpo do CC das MTC por DTI. Ao correlacionarmos esses indícios com os estudos em animais (reportados anteriormente), a supressão da testosterona poderia estar associada à redução da AF no corpo do CC. Outro sinal dessa suposição foi verificado por Rametti *et al*. (2012) ao avaliarem um mesmo grupo de HTS antes e depois de sete meses de tratamento com testosterona, ficou demonstrado nessa pesquisa que houve incremento da AF em feixes da SB (FLS D e TCE) que apresentavam diferenças antes do tratamento[90] (*vide* Tabela 14, no Anexo B). O mesmo raciocínio, do mesmo modo, permitiria explicar a influência do bloqueio da testosterona na redução da AF no FLS D verificada nas MTC. Outro estudo com modelo animal avaliou a influência dos andrógenos em regiões do córtex cerebral e estruturas subcorticais durante o desenvolvimento do macaco rhesus. Foram observadas áreas com alta afinidade de ligação aos andrógenos em diferentes regiões cerebrais, entre elas: hipotálamo, amígdala, córtex pré-frontal dorsolateral, córtex pré-frontal orbital, córtex visual, córtex sensório-motor e o CC[159].

Este é, até onde temos conhecimento, o primeiro estudo por VBM e DTI, incluindo dois grupos de MT (antes e durante o TES), amplamente investigados em regiões relacionadas ao dimorfismo sexual cerebral e, além disso, com todas as conferências corrigidas para múltiplas comparações.

A inclusão de apenas MT homossexuais foi fundamental para evitar a variabilidade acrescida em medidas cerebrais relacionadas com diferenças entre os sujeitos pela orientação sexual entre os grupos das MT[24,74,86]. Por outro lado, nós não incluímos um grupo de controle adicional constituído por homens cisgêneros homossexuais. Portanto, não podemos excluir a possibilidade de que as conclusões

identificadas nas comparações entre as MT por VBM quando comparados aos controles heterossexuais teriam sido de alguma forma influenciadas pela orientação sexual.

Outros aspectos metodológicos merecem ser considerados. O primeiro se refere ao tamanho da amostra, o qual gera confiança nos resultados obtidos, porém, a maioria das diferenças encontradas está associada a modelos bem estabelecidos do dimorfismo sexual cerebral**.** O segundo é o fato de esta pesquisa ser transversal, não sendo possível determinar quais alterações eram prévias e quais se modificaram ao longo do TES. Estudos morfológicos que investiguem a influência do TES nas MT ao longo do tempo, em um mesmo grupo de indivíduos, permitirão o acesso a informações fundamentais. O terceiro é que, neste estudo, não foram investigadas as demais difusividades por DTI (MD, AD e RD), as quais poderiam ter contribuído nas análises dos dados. O quarto aspecto é a falta de averiguação da fase do ciclo menstrual das MH no momento da obtenção das RMI, uma vez que estruturas cerebrais são influenciadas pela variação hormonal fisiológica[160].

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Este estudo conduz às seguintes conclusões:

- Diferenças significativas de volumes regionais da substância cinzenta, investigadas pela morfometria baseada no voxel, foram constatadas nos grupos das mulheres transexuais homossexuais com disforia de gênero em relação aos controles (homens e mulheres heterossexuais saudáveis).
- Há indícios de sinais de feminização nas diferenças de volume regional da substância cinzenta no córtex superior e posterior frontal nas mulheres transexuais com disforia de gênero.
- Há um padrão de diminuição do volume da substância cinzenta na ínsula em dois grupos de mulheres transexuais com disforia de gênero (sem tratamento e em terapia com esteroides sexuais), em ambos os hemisférios cerebrais, tal achado sugere ser um marcador cerebral das mulheres transexuais homossexuais com disforia de gênero e/ou um correlato cerebral do sofrimento associado com esta condição.
- Há indícios da influência do tratamento hormonal na neuroplasticidade cerebral, em diferenças de volumes regionais da substância cinzenta no córtex frontal e parietal, nas mulheres transexuais em uso de esteroides sexuais.
- Há aumento de volume da substância branca no joelho do corpo caloso nas mulheres transexuais, assim como nas mulheres heterossexuais, há indícios que esta região se apresenta feminizada nas mulheres transexuais com disforia de gênero.
- Diferenças na microestrutura da substância branca foram constatadas nas mulheres transexuais em uso de esteroides sexuais, por imagens de tensores de disfusão.

- Redução da anisotropia fracionada foi verificada nas mulheres transexuais em uso crônico de esteroides sexuais no fascículo longitudinal superior direito e no corpo do corpo caloso.
- Há indícios de que a diminuição da anisotropia fracionada no fascículo longitudinal superior direito nas mulheres transexuais em uso de esteroides sexuais tenha relação com a disforia de gênero e/ou com o tratamento com esteroides sexuais.
- A maioria das alterações, verificada pelos dois métodos neste estudo, ocorreu em mulheres transexuais com disforia de gênero em uso de esteroides sexuais.
- Estudos por neuroimagens, que investiguem mesmos grupos de mulheres transexuais com disforia de gênero antes de iniciarem o tratamento com esteroides sexuais, e após seu início e em diferentes momentos, e que também levem em consideração a orientação sexual dos sujeitos, poderão melhor esclarecer os indícios observados neste estudo.

7 Anexos

7 ANEXOS

7.1 Anexo A – Diferenciação sexual da genitália e cerebral, durante o período gestacional, e relação com a transexualidade.

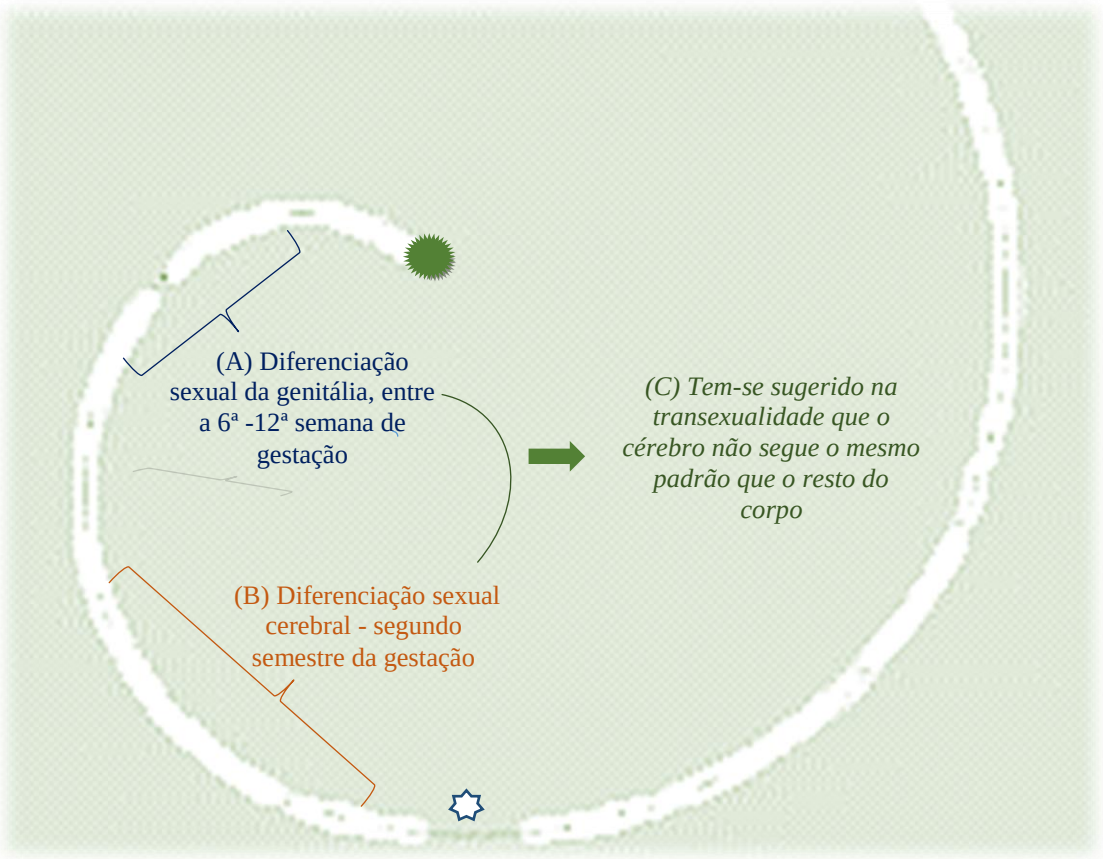

Figura 19 – Ilustração: diferenciação sexual da genitália e cerebral, durante o período gestacional, e relação com a transexualidade

Legenda:TAnela

Início da gestação;

Nascimento;

(A) A produção de testosterona e a conversão periférica da testosterona em di-hidrotestosterona, entre a 6ª e a 12ª semana da gravidez, são essenciais para a formação do pênis, da próstata e dos testículos[35,36];

(B) A diferenciação sexual cerebral ocorre a partir do segundo semestre de gestação. Nesta fase, as estruturas cerebrais são influenciadas pela interação dos genes, hormônios sexuais e pelo desenvolvimento das células cerebrais[35,36];

(C) Tem-se sugerido que na transexualidade (B) não segue o mesmo padrão que o resto do corpo[35,36].

7.2 Anexo B − Estudos por neuroimagens com indivíduos transexuais adultos

Foram incluídos 27 estudos nessa revisão da literatura sobre neuroimagens com indivíduos transexuais adultos com GD.

Um aspecto a ser considerado diz respeito à terminologia empregada na identificação dos indivíduos transexuais. A maioria dos artigos empregou as seguintes descrições: i) male to female transsexual (MtF) – homem para mulher transexual; e ii) female to male transsexual (FtM) – mulher para homem transexual −, ambas as terminologias guardam associação com o diagnóstico de GID anteriormente empregado, inclusive no DSM-IV-TR[16]. As denominações MtF ou FtM são feitas para diferenciar o sexo do nascimento e a GI. Como comentado na Introdução deste estudo, adotamos os termos MT e HTS para identificar os indivíduos adultos que apresentam GD.

Os estudos foram distribuídos em tabelas segundo o método empregado para a aquisição das neuroimagens. A Tabela 12 apresenta os resultados das primeiras pesquisas morfométricas delineadas em ROI com indivíduos adultos transexuais por RMI, e, na Tabela 13, encontram-se três estudos em que utilizaram a técnica da VBM. As quatro pesquisas por DTI estão na Tabela 14 e os que avaliaram a CTh na Tabela 15. Como estudos funcionais por neuroimagens trazem informações relevantes sobre a conectividade e funcionalidade cerebral dos indivíduos transexuais, os realizados por RMI encontram-se na Tabela 16, e aqueles por PET e SPECT na Tabela 17.

Tabela 12 − Estudos morfométricos com indivíduos transexuais adultos por imagens de ressonância magnética em região de interesse

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Emory *et al*., 1991[83]	10 HT, 10 MT. 20 homens e 20 mulheres, grupos-controle. Todos destros, e entre 20 e 43 anos de idade. Sem informações sobre orientação sexual dos participantes.	Investigar e comparar o corpo caloso entre os grupos.	Não foram observadas diferenças no corpo caloso entre os grupos. Há uma tendência para o esplênio do corpo caloso nas mulheres apresentar uma forma bulbosa e ser menos cilíndrico, se comparadas aos homens.	Embora os dados não apoiem uma causa neuroanatômica para a transexualidade, os autores não descartam diferenças cerebrais microscópicas em que estão implicadas sua etiologia.
Yokota *et al*., 2005[84]	22 MT e 28 HT. 211 homens e 211 mulheres[a]. Sem informações sobre orientação sexual dos participantes.	A forma do corpo caloso foi delineada no seu plano sagital médio por RMI. Um parâmetro que apresentou proeminente diferença entre os sexos foi utilizado para a análise.	As formas e o volume do corpo caloso das MT e dos HT está mais próximo ao gênero desejado que ao sexo no nascimento.	O corpo caloso dos indivíduos transexuais está mais próximo ao gênero desejado.
Hulshoff Pol *et al*., 2006[85]	8 MT (25)* (10)** e 6 HTS (28)* (13)** elegíveis para tratamento com hormônios sexuais. 9 homens (25)* (13)** e 6 mulheres (23)* (14)**, grupos-controle. As MT fizeram uso de citrato de ciproterona e etinilestradiol. Os HT foram tratados com testosterona intramuscular. Sem informações sobre orientação sexual dos participantes.	RMI foram adquiridas antes e após 4 meses, durante o tratamento hormonal, com esteroides sexuais, para investigar suas influências na morfologia cerebral. Atenção especial foi dada ao hipotálamo.	De um lado, os antiandrogênicos diminuíram o volume cerebral das MT para proporções relacionadas ao gênero feminino, por outro, o tratamento com andrógenos em HTS aumentou o volume cerebral e do hipotálamo para proporções relacionadas ao gênero masculino, comparados aos controles.	Os resultados sugerem que, ao longo da vida, os hormônios sexuais são essenciais na manutenção das diferenças da morfologia cerebral entre os sexos; e os resultados encontrados explicitam a influência dos hormônios na plasticidade cerebral em transexuais sob tratamento.

Legenda: RMI – imagens de ressonância magnética; MT – mulheres transexuais com *disforia de gênero*; HTS – homens transexuais com *disforia de gênero*.

[a] Pressupõe-se que os grupos de homens e mulheres sejam os controles, sem informações no manuscrito;

* (idade média, desvio padrão/DP);

** (média da escolaridade em número de anos, desvio padrão/DP).

Tabela 13 − Estudos por imagens de ressonância magnética com indivíduos transexuais adultos pela morfometria baseada no voxel

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Luders *et al.*, 2009[86]	24 MT (46,73 ± 18,18)* sem tratamento hormonal prévio. 30 mulheres (46,77 ± 12,88) * e 30 homens (46,57 ±1 2,45)*, grupos-controle. As MT eram heterogêneas quanto à orientação sexual e sem informações dos controles.	Os dados das RMI das MT e controles foram analisados e comparados por VBM para investigar as diferenças de volume da SC.	Os padrões de SC nas MT foram semelhantes ao encontrado nos homens. No entanto, os resultados mostraram que as MT tinham maior volume de SC no putâmen D se comparadas a eles.	A transexualidade parece estar associada a padrões cerebrais distintos, que suportam a hipótese de que a anatomia cerebral tem influência na identidade de gênero.
Savic e Arver, 2011[74]	24 MT (32 ± 7)* (15 ± 2),** não homossexuais. 24 homens (33 ± 6)* (14 ± 2)** e 24 mulheres (35 ± 6)* (15 ± 3)** heterossexuais, grupos-controle. Todos destros. Os hormônios: sexuais foram avaliados; antes da aquisição das imagens dos participantes.	As RMI cerebrais foram avaliadas por VBM. Análise da simetria hemisférica cerebral entre os grupos foi realizada. Os volumes do hipocampo, tálamo, caudado e putâmen foram pesquisados por volumetria estrutura.	Como nos homens, as MT exibiram volumes maiores de SC em relação às mulheres no cerebelo e giro lingual e volumes menores de SC e da SB no giro pré-central. Ambos os grupos do sexo masculino apresentaram assimetria hemisférica cerebral da direita para a esquerda, assim como do tálamo. As MT apresentaram características particulares que diferiam dos grupos-controle pelos volumes de SC: i) diminuídos no tálamo e no putâmen, e ii) aumentados na ínsula D, no córtex frontal inferior e numa área que abrange o giro angular.	Os resultados não sustentam a ideia de que os cérebros das MT sejam feminizados. As mudanças observadas nas MT chamam a atenção para estruturas relacionadas ao processamento da percepção corporal.

continua

conclusão

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Simon *et al.*, 2013[87]	10 HTS (28,5 ± 7,69)* e 7 MT (24,8 ± 6,45)* homossexuais, sem tratamento hormonal prévio. 11 mulheres (23,9 ± 8,42)* e 7 homens (27,1 ± 5,54)*, grupos-controle. Sem informações sobre a orientação sexual dos controles.	Os dados dos volumes da SC das RMI foram comparados empregando a técnica de VBM. As MT e os HTS foram pesquisados com os controles em três configurações de comparações – entre os indivíduos com a mesma GI, entre os mesmos sexos e entre o grupo dos transexuais com o grupo dos controles.	Volume aumentado de SC foram observadas nas MT e nas mulheres-controle nas seguintes regiões: giro occipital D, fusiforme, giro lingual e no giro temporal inferior D. Nos HTS e homens-controle foram observadas as seguintes regiões com aumento da SC: cingulado posterior E, giro calcarino e precuneus. "Efeito de grupo" foi observado no grupo dos transexuais em relação ao grupo constituído pelos controles, que mostrou maior volume da SC em regiões do cerebelo, giro angular e no lobo parietal inferior.	Os resultados suportam a noção que há diferenças cerebrais entre transexuais e controles heterossexuais, porém essa diversidade está relacionada ao sexo de nascimento.

Legenda: RMI – imagens de ressonância magnética; VBM – morfometria baseada no voxel; MT– mulheres transexuais com *disforia de gênero*; HTS – homens transexuais com *disforia de gênero*; SC – substância cinzenta; SB – substância branca; D – direito; E – esquerdo.
*(idade média, desvio padrão/DP);
**(média da escolaridade em número de anos, desvio padrão/DP).

Tabela 14 − Estudos por imagens de ressonância magnética com indivíduos transexuais adultos por tensores de difusão

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Rametti *et al*., 2011[88]	18 MT (24.7 ± 18.15)* homossexuais, sem tratamento hormonal prévio. 19 homens (31.94 ± 6.11)* e 19 mulheres (33.00 ± 8.23)* heterossexuais, grupos-controle.	RMI pela técnica de DTI foram obtidas dos participantes. A AF foi empregada na SB em todo o cérebro, a qual foi espacialmente analisada por meio da TBSS (tract-based spatial statistics).	Os homens tinham valores mais altos de AF no fascículo longitudinal superior D e E, no fascículo fronto-occipital D, no cíngulo E, no fórceps menor e no trato corticoespinhal, se comparados com as mulheres. As MT mostraram um padrão constante de diferenças por todos os fascículos e os valores da AF estavam entre os encontrados nas mulheres e homens-controle.	As MT apresentaram valores da AF distintos no fórceps menor, no fascículo longitudinal superior, cíngulo e no trato corticoespinhal. A natureza dessas diferenças sugere que alguns fascículos não completaram o processo de masculinização nas MT, durante o desenvolvimento cerebral.
Rametti *et al*., 2011[89]	18 HTS (28.24 ± 10,61)* homossexuais. 24 homens (33.00 ± 8,22)* e 19 mulheres (31.22 ± 6,09)* heterossexuais, grupos-controle.	RMI pela técnica de DTI foram obtidas dos participantes. A AF foi empregada na SB em todo o cérebro, a qual foi espacialmente analisada por meio da TBSS.	O homens tiveram valores mais altos de AF, em comparação com as mulheres nas regiões anteriores e posteriores do fascículo longitudinal superior D, no fórceps menor, occipital D, no cíngulo E e no trato corticoespinhal. Os HTS comparados às mulheres mostraram valores aumentados de AF na região anterior e posterior do fascículo longitudinal superior, no fórceps menor e no trato corticoespinhal. Comparados aos homens, os HTS apresentaram diminuição dos valores da AF no trato corticoespinhal.	O padrão de microestrutura da SB em HTS está mais próximo ao padrão de indivíduos que compartilham de sua identidade de gênero. Esses resultados fornecem evidências de uma diferença inerente da estrutura cerebral nos HTS.

continua

conclusão

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Rametti *et al*., 2012[90]	15 HTS (24.93 ± 7.37)* (10)** homossexuais. Os níveis séricos de testosterona (total e livre) e da globulina ligadora dos hormônios sexuais foram dosados antes da aquisição das imagens. Os HTS aqui incluídos haviam participado do estudo por Rametti *et al*., 2011(89)	RMI empregando a técnica de DTI foram adquiridas antes e após 7 meses, pelo menos, de tratamento com testosterona de depósito via intramuscular ou gel de testosterona transdérmico. Os resultados antes e durante a hormonioterapia foram comparados e espacialmente analisados por meio da TBSS.	Os valores de AF aumentaram no fascículo longitudinal superior D e no trato corticoespinhal D. As análises de regressão mostraram que os incrementos nos valores de AF no fascículo longitudinal superior e trato corticoespinhal são previstos pelo índice de testosterona livre antes do tratamento hormonal; não foram encontradas relações entre os níveis hormonais em tratamento e aumento dos valores da AF.	As observações sugerem que o tratamento com testosterona modifica a microestrutura da SB nos HTS.
Kranz *et al*., 2014[91]	23 HT (25.91 ± 6.83)*, 21 MT (30.86 ± 8.38)* sem tratamento hormonal prévio. 23 mulheres (25.96 ± 6.07)* e 22 homens (25.45 ± 4,76)*, grupos-controle. A amostra mostrou-se heterogênea quanto à orientação sexual dos sujeitos.	RMI pela técnica DTI foram obtidas. AF, difusividade axial e radial e a MD foram calculadas empregando a TBSS e, também, foi aplicada à técnica de tractografia (Fiber tractography). Foram avaliados os níveis dos hormônios sexuais dos participantes.	Diferenças significativas da MD entre os grupos foram observadas em quase todos os tratos de SB. As mulheres apresentaram difusividades maior que a média, seguido pelos HTS, MT e homens. Não foram encontradas diferenças significativas nos mapas da AF entre os grupos. Os níveis de testosterona plasmática estão fortemente correlacionados com a MD e as difusividades axial e radial.	Os dados obtidos harmonizam-se com a hipótese de que o desenvolvimento dos tratos das fibras nervosas são influenciados pelo ambiente hormonal pré-natal tardio e início do desenvolvimento cerebral pós-natal.

Legenda: RMI – imagens de ressonância magnética; DTI – imagens por tensores de difusão; MT– mulheres transexuais com *disforia de gênero*; HTS – homens transexuais com *disforia de gênero*; TBSS – tract-based spatial statistics; AF– anisotropia fracionada; MD – difusividade média; SB – substância branca; D – direito (a); E – esquerdo (a).
* (idade média, desvio padrão/DP);
** (média da escolaridade em número de anos, desvio padrão/DP).

Tabela 15 − Estudos por imagens de ressonância magnética com indivíduos transexuais adultos que avaliaram a espessura cortical

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Luders *et al.*, 2012[92]	24 MT (45,7 ± 13,8)* sem tratamento hormonal prévio; 6 homossexuais e 18 heterossexuais. 24 homens (45,9 ± 13,7)*, grupo-controle; pareados por idade. Sem informações sobre orientação sexual dos controles.	Comparar a CTh em regiões do córtex cerebral.	Os resultados revelaram maior CTh no córtex frontal e órbito-frontal, sulco central, regiões perisilvianas, giro paracentral, localizadas no hemisfério E; e nos giros pré e pós-centrais, córtex parietal e temporal, precúneo, fusiforme, lingual e giro órbito-frontal no hemisfério D nas MT.	Os resultados fornecem evidências adicionais de que a anatomia cerebral está associada à identidade de gênero e as medidas observadas nas MT as afastam do sexo designado ao nascimento.
Zubiaurre-Elorza *et al.*, 2013[93]	18 MT (25.50 ± 6.91)* e 24 HTS (26.21 ± 9.50)* homossexuais e sem tratamento hormonal prévio. 29 homens (29.28 ± 6.35)* e 23 mulheres (31.09 ± 8.64)* heterossexuais (grupos-controle). Todos destros.	Avaliar as diferenças das medidas da CTh e do volume subcortical por RMI empregando o *software* FreeSurfer. Foram avaliados os níveis dos hormônios sexuais dos participantes.	Os HTS apresentam maior espessura no córtex parietal e temporal em relação aos homens; e tinham maior volume no putâmen D em relação às mulheres. As MT não apresentaram diferenças na CTh em relação às mulheres, mas tinham maior CTh na regiões órbito-frontal, insular e occipitais mediais em relação aos homens.	Os HTS mostraram evidências de masculinização subcortical, enquanto as MT apresentaram feminização em regiões corticais. Essas diferenças, em relação ao sexo de nascimento, estavam localizadas no hemisfério D e sugerem uma assimetria hemisférica pelo efeito dos andrógenos, durante o desenvolvimento cerebral nos transexuais.

continua

conclusão

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Zubiaurre-Elorza *et al*., 2014[94]	14 MT (24.64 ± 7.62)* avaliados antes e após, pelo menos, 8 meses de tratamento hormonal e 15 HTS (24.93 ± 7.37)* avaliados antes e após, pelo menos, 6 meses de tratamento hormonal, atraídos sexualmente por homens ou mulheres.	As RMI foram analisadas pelo *software* FreeSurfer, antes e durante o tratamento hormonal. Níveis de testosterona sérica, testosterona livre e globulina ligadora dos hormônios sexuais foram avaliados em todos os participantes, antes e durante o tratamento hormonal, e também o estradiol para as MT.	Os HTS mostraram aumento bilateral da CTh no giro pós-central, no lobo parietal inferior, no giro lingual, no pericalcarino, e em áreas supramarginais do hemisfério E cerebral; e no hemisfério D, no córtex rostral frontal medial e na região do cuneus. De um lado, houve uma correlação positiva entre a testosterona e mudanças da CTh em regiões parieto-têmporo-occipitais nos HT. Do outro, nas MT, durante o tratamento, observou-se uma diminuição da CTh e das medidas volumétricas subcorticais, assim como aumento no volume dos ventrículos.	O tratamento com testosterona em HT está associado a um incremento da CTh em regiões do córtex posterior. Além disso, o espessamento em partes dessas regiões do córtex está correlacionado com as alterações dos níveis da testosterona. Nas MT, os estrogênios e antiandrogênios estão associados a uma diminuição na CTh e de estruturas subcorticais que acarretam um alargamento do sistema ventricular.

Legenda: RMI – imagens de ressonância magnética; CTh – espessura cortical; MT– mulheres transexuais com *disforia de gênero*; HTS – homens transexuais com *disforia de gênero*; D – direito; E – esquerdo.
* (idade média, desvio padrão/DP);
** (média da escolaridade em número de anos, desvio padrão/DP).

Tabela 16 − Estudos funcionais por imagens de ressonância magnética com indivíduos transexuais adultos

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Sommer *et al*., 2008[95]	8 MT (22 ± 3)* (10 ± 3)** e 6 HTS (29 ± 9)* (12 ± 3)** elegíveis para tratamento com hormônios sexuais. Para as MT foi administrado acetato de ciproterona e etinilestradiol ou estradiol transdérmico; os HTS receberam testosterona intramuscular. Não há informações sobre a orientação sexual dos participantes.	fRMI foram obtidas antes e, aproximadamente, após 3 meses do início do tratamento com hormônios sexuais. A ativação cerebral foi avaliada durante tarefas de linguagem (os participantes foram instruídos a apertar um botão se a palavra apresentada fosse de um animal) e rotação mental. Testosterona sérica e estradiol foram mensurados no dia da aquisição das imagens.	As atividades de linguagem aumentaram após o tratamento com esteroides em ambos os grupos e estavam correlacionadas aos níveis de estradiol após o início do tratamento. A lateralidade não foi afetada com o uso de esteroides sexuais. A interação entre gênero e tratamento não foi significativa. Entretanto, a atividade cerebral total, durante a atividade de rotação mental, aumentou com o uso da testosterona.	Os resultados sugerem que os esteroides sexuais podem influenciar a ativação cerebral, mas a lateralidade permanece estável; isso implica que as variações na lateralidade cerebral não são subjacentes às alterações induzidas pelos esteroides sexuais.
Gizewski *et al*., 2009[98]	12 MT (10 heterossexuais e 2 homossexuais) (36)*, sem tratamento hormonal prévio. 12 homens (29)* e 12 mulheres (29)* heterossexuais, grupos-controle. Todos destros.	Os participantes assistiram a trechos de filmes eróticos heterossexuais durante a aquisição de imagens por fRMI e, também, foram investigados por meio de uma escala subjetiva da excitação sexual.	Não foi verificada maior atividade cerebral nas mulheres, assim como nas MT. As áreas com maior ativação nas mulheres foram nos córtex: occipitotemporal, cingulado anterior, pré-frontal medial, pré e pós-central; no tálamo, hipotálamo e amígdala (bilateralmente), se comparadas aos homens; essas mesmas regiões apresentaram maior atividade nas MT. Os resultados da escala de avaliação de excitação sexual não evidenciaram diferenças entre os grupos.	Um padrão de ativação cerebral nas MT foi semelhante às mulheres durante a visualização de estímulos eróticos, indicando uma tendência de processamento cerebral relacionada ao gênero, e não ao sexo de nascimento.

continua

continuação

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Schoning *et al*., 2010[96]	11 MT (37.55 ± 13.71)* sem tratamento hormonal prévio, 11 MT (38.00 ± 7.79)* durante tratamento hormonal, há pelo menos 6 meses com acetato de ciproterona. 13 homens heterossexuais (33.09 ± 6.49)*, grupo-controle. Não há informações sobre a orientação sexual dos indivíduos transexuais.	fRMI com o objetivo de investigar padrões de dimorfismo sexual durante a ativação cerebral por meio de tarefas de rotação mental. Os níveis plasmáticos de testosterona, estradiol e progesterona foram obtidos dos participantes.	A rede de rotação mental clássica foi ativada em todos os grupos. Os homens exibiram maior ativação do córtex parietal E (BA 40), uma região-chave para os processos de rotação mental. Ambos os grupos de transexuais revelaram forte ativação das regiões têmporo-occipitais em comparação com os homens. Os resultados demonstram um distanciamento do padrão de ativação nas MT em relação aos homens.	Existem diferenças *a priori* entre homens e as MT causadas por diferentes processos neurobiológicos ou estratégias de resolução de tarefas, e essas diferenças permanecem estáveis ao longo do tratamento hormonal.
Carillo *et al*., 2010[97]	18 MT (37.28 ± 5.56)* e 19 HTS (33.74 ± 8.27)* homossexuais e em tratamento hormonal crônico. 23 homens (31.48 ± 6.46)* e 19 mulheres (32.58 ± 8.58)* heterossexuais, Grupos-controle. Todos destros. Para as MT foi administrado, por via oral: acetato de ciproterona e etinilestradiol ou estradiol transdérmico. Os HTS fizeram uso de: testosterona intramuscular ou testosterona transdérmica.	fRMI foram obtidas para investigar se as MT e os HTS apresentavam diferentes padrões de ativação cortical, durante tarefas de rotação mental. Níveis plasmáticos de estradiol, testosterona e globulina ligadora dos hormônios sexuais foram obtidos de ambos os grupos de transexuais.	O padrão geral de ativação cerebral verificado enquanto visualizavam as figuras (giradas e não giradas) foram semelhantes aos quatro grupos, que mostraram forte ativação na região occipito-parieto-frontal. No entanto, ao comparar com os homens-controle, a ativação nas MT foi menor no lobo parietal superior. Em comparação com as mulheres, as MT apresentaram maior ativação no giro pré-frontal E. Os HTS não diferiram das MT, assim como dos controles.	Embora não tenha sido observado um padrão específico de ativação cerebral nos HTS, verificou-se um padrão específico de ativação cerebral durante a tarefa de rotação mental nas MT, sob tratamento hormonal que diferiam dos homens na região parietal e das mulheres na região pré-frontal orbital. A hipoativação nas MT na região parietal pode estar relacionada ao tratamento hormonal ou refletir diferenças *a priori* entre MT e controles.

continua

continuação

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Santarnecchi *et al*., 2012[101]	Uma MT homossexual, sem tratamento hormonal prévio e destra. 25 mulheres e 25 homens, grupos-controle. Sem informações sobre orientação sexual dos controles.	RMI em estado de repouso foram utilizadas para investigar a conectividade cerebral espontânea.	As áreas do cérebro sensíveis ao dimorfismo sexual, como o giro lingual E e o precuneus, mostraram fortes semelhanças da MT com as mulheres.	Os resultados suportam, parcialmente, a ideia de que a MT mostrou um perfil de conectividade similar às mulheres.
Ku *et al*., 2013[102]	20 MT e 21 HTS homossexuais, em tratamento com esteroides sexuais ou não [total de 41 indivíduos (26.5 ± 5.7)*, (14.6 ± 2.4)**]. 19 mulheres e 19 homens, heterossexuais, grupos-controle [total de 38 indivíduos (25.2 ± 4.2)*, (15.7 ± 1.6)**].	RMI foram obtidas durante o estado de repouso (participaram os indivíduos transexuais sem tratamento hormonal prévio). Os transexuais formaram um único grupo, e os controles, outro. Também realizou-se um estudo comportamental visual, sem áudio, com cenas de 30 segundos cada: 4 de casais heterossexuais com conteúdo erótico explícito e 4 neutras. Os participantes responderam a duas escalas (após cada sequência de cenas) para determinar a intensidade da excitação sexual e para avaliar com quem se identificavam nas cenas, com o papel do homem ou da mulher.	Os transexuais identificaram-se, enquanto assistiam a cenas explícitas e neutras, com o sujeito do casal do gênero desejado em ambas as estimulações visuais. Os transexuais, inversamente aos controles, exibiram aumento da conectividade entre a área tegmental ventral, que está associada à representação dismórfica genital e a sub-regiões do córtex anterior do cíngulo, o qual desempenha um papel na exclusão social.	O padrão de conectividade neural confere características de sofrimento psicossocial em decorrência da incongruência entre sexo e gênero nos transexuais.

continua

continuação

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Lin *et al*., 2014[103]	11 MT e 12 HTS homossexuais, sem tratamento hormonal prévio. 11 homens e 12 mulheres cisgêneros, grupos-controle. Observação: sem informações sobre orientação sexual dos controles.	RMI durante o estado de repouso. Os transexuais constituíram um único grupo, assim como os controles. Também realizou-se um estudo comportamental visual, sem áudio, com cenas de 30 segundos cada: 4 de casais heterossexuais com conteúdo erótico explícito e 4 neutras. Os participantes responderam a duas escalas (após cada sequência de cenas) para determinar a intensidade da excitação sexual e para avaliar com quem se identificavam nas cenas, com o papel do homem ou da mulher.	Observou-se que os transexuais apresentaram maior centralidade no lóbulo parietal superior, bilateralmente; e no córtex somatossensorial primário. Além disso, a conectividade entre a ínsula D e os córtices somatossensoriais primários bilaterais estavam negativamente correlacionados à escala de bem-estar em relação ao gênero desejado.	Os dados indicam que os principais componentes da representação do corpo nos transexuais se manifestam em centros críticos durante o estado de descanso da rede de conectividade funcional. A associação negativa pode implicar um mecanismo de enfrentamento que dissocia emoção corporal de imagem corporal.
Soleman *et al*., 2014[99]	21 HTS (22.6 ±6.9) * e 19 mulheres (25.8 ± 6.3)*. Sem informações sobre a orientação sexual dos participantes. Os HTS foram incluídos no estudo após a supressão das gonadotrofinas por oito semanas.	fRMI durante uma tarefa com imagens visuais adaptadas do *International Affective Picture System*, que consistiram de: 30 imagens emocionalmente positivas, 30 negativas e 30 neutras. Os participantes foram instruídos a apertar um quando a percepção fosse positiva, e o outro, quando negativa.	Os HTS apresentaram menor ativação cerebral no lobo temporal superior em comparação com as mulheres durante a percepção de imagens afetivas positivas. A análise de regressão mostrou que, durante o processamento das imagens afetivas positivas, a atividade cerebral no lobo temporal superior D não foi correlacionada com os níveis de estradiol, hormônio luteinizante e folículo-estimulante.	Na ausência de associações com os níveis hormonais, a diferença na ativação no lobo temporal superior durante estímulos emocionais positivos entre os HTS e mulheres pode ser atribuída a diferenças *a priori*, entre os grupos. Estudos futuros que levem em consideração os estrógenos são necessários.

continua

continuação

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Junger *et al.*, 2014[100]	16 MT sem tratamento hormonal prévio (36.38 ± 14.02)* (14.50 ± 3.06)**, 16 MT durante o tratamento com esteroides sexuais (30.19 ± 10.95)* (13.81 ± 3.04; não homogêneas quanto a orientação sexual. 19 homens (32.35 ± 10.27)* (15.00 ± 2.92)**, 18 hétero e um homossexual; e 18 mulheres (33.16 ± 12.34)* (14.95 ± 3.21)**, heterossexuais (grupos-controle). Todos fluentes em alemão e destros.	fRMI foram obtidas com a estimulação auditiva por padrões de vozes femininas e masculinas (30 por gênero), resultando em 240 semitons de vozes gradualmente modificadas por *software* e direcionadas ao outro gênero. Os participantes foram estimulados com esses sons aleatoriamente selecionados, por meio de *headphones* eletrostáticos. Eles foram instruídos a indicar o gênero do tom escutado pressionando um botão, o mais rápido possível. Dosagens dos hormônios sexuais foram realizadas no dia da aquisição das MRI.	As MT mostraram diferenças da conectividade neural que incluíram a ínsula, o giro pré-frontal medial e o precuneus ao responderem os estímulos das vozes masculinas *versus* as femininas. Os homens apresentaram maior atividade nas áreas pré-frontais, se comparados às mulheres e às MT; enquanto as MT revelaram um padrão mais próximo do das mulheres. Entretanto, foram observados padrões distintos de conectividade neural nos homens, nas mulheres e nas MT.	Na esfera comportamental e neural os resultados apoiam os sentimentos das MT, ou seja, a impossibilidade de identificação com o sexo de nascimento.

continua

conclusão

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Hahn *et al*., 2015[104]	23 HTS (26.9 ± 7.1), 21 MT (30.9 ± 8.4). 25 mulheres (25.3 ± 6.2) e 25 homens (25.6 ± 4.8), grupos-controle. Sem informações sobre a orientação sexual dos participantes.	DWI (diffusion-weighted images) por RMI e imagens ponderadas em T1, foram obtidas. Para cada sujeito uma matriz gráfica da conectividade estrutural foi construída entre 89 ROIs do hemisfério D e E. A *relação da conectividade hemisférica* (HCR) foi calculada pela diferença entre os pesos das conexões intra e inter-hemisféricos de um determinado lobo cerebral. Para determinar a direção das diferenças da HCR calculou-se o *peso da conectividade lobar* (LCW). A eficiência final foi computada para a avaliação da rede em nível regional.	Foi encontrada diferença significativa no volume total intracraniano entre os quatro grupos, porém a eficiência da conectividade global não mostrou diferenças entre os mesmos. O HCR foi menor em ambos os grupos de transexuais em áreas subcorticais/límbicas a D comparados aos controles e nas MT em áreas subcorticais/límbicas à E comparadas aos demais grupos. Entre os grupos de transexuais o LCW mostrou-se aumentado nas MT e diminuído nos HTS. O HCR mostrou-se diminuído em ambos os grupos de transexuais em relação aos controles, porém o HCR mostrou-se aumentado na conectividade inter-hemisférica nas MT e diminuído na conectividade intra-hemisférica nos HTS. As MT mostraram aumento do LCW entre regiões límbicas subcorticais à E com regiões frontocorticais à D, assim como com regiões frontotemporais à E; enquanto os HTS exibiram diminuição da conectividade entre regiões subcorticais/límbicas com regiões frontotemporais à D.	Os gráficos de rede da conectividade podem refletir características únicas dos indivíduos transexuais. Enquanto os aspectos fisiológicos observados regionalmente evidenciam a transição entre o sexo biológico e a identidade de gênero *genuína*.

Legenda: RMI – imagens de ressonância magnética; fRMI – imagens por ressonância magnética funcional; MT– mulheres transexuais com *disforia de gênero*; HTS – homens transexuais com *disforia de gênero*; HCR – relação da conectividade hemisférica; LCW – peso da conectividade lobar; D – direito(a); E – esquerdo(a).

* (idade média, desvio padrão/DP);

** (média da escolaridade em número de anos, desvio padrão/DP).

Tabela 17 −Estudos por tomografia computadorizada com emissão de pósitrons e por fóton único com indivíduos transexuais adultos

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Berglund *et al*., 2008[105]	12 MT não homossexuais (32 ± 8)* (12 ± 3)**, que nunca fizeram uso de hormônios e não fumantes. 12 homens (26 ± 2)* (13 ± 2)** e 12 mulheres (33 ± 6)* (13 ± 2)**, grupos-controle (heterossexuais). Todos destros.	Investigar padrões de ativação cerebral por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET) ao inalarem: 4,16-androstadien-3-ona (AND) e estra-1,3,5 (10),16-tetraen-3-ol (EST). Esses esteroides sexuais são relatados por ativarem redes hipotalâmicas de forma diferenciada por sexo.	De um lado, o hipotálamo foi ativado nas MT e nas mulheres ao inalar AND. Ao cheirar EST, a amígdala e o córtex piriforme foram envolvidos. De outro, os homens apresentaram ativação do hipotálamo ao inalarem EST. No entanto, a ativação do hipotálamo foi detectada nas MT com EST. A análise exploratória em conjunto mostrou que as MT partilham um cluster hipotalâmico com as mulheres ao inalarem AND e com os homens ao inalarem EST. Já que o efeito do EST foi limitado, as MT diferiram dos homens.	Os dados sugerem um padrão de ativação nas MT, que está distante do sexo biológico e ocupa uma posição intermediária, com características predominantement e femininas. Como as MT que participaram do estudo são não homossexuais, os resultados não são susceptíveis de estarem relacionad os à orientação sexual. Entretanto, a transexualidade pode estar associada a respostas fisiológicas sexuais atípicas que envolvam circuitos hipotalâmicos específicos.
Nawata *et al*., 2010[106]	11 HTS (23.4 ± 4.2)* homossexuais, sem tratamento hormonal prévio e 9 mulheres heterossexuais (23.6 ± 1.8)*, grupo-controle. Todos destros.	Imagens por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) foram obtidas. Foi administrado por via endovenosa no braço D 600 MBq de 99mTc-ethyl-cysteinate dimer (99mTc- ECD) para investigar o fluxo sanguíneo cerebral (rCBF) nos HTS. A análise estatística foi realizada pelo SPM 2.	Os HTS apresentaram uma diminuição significativa do rCBF no córtex cingulado anterior E e um aumento significativo no rCBF na ínsula D, em comparação com o grupo de controle.	O córtex cingulado anterior E e a ínsula são regiões envolvidas com o comportamento sexual e consciência humana. A partir dessas constatações, os resultados fornecem informações sobre as bases biológicas do transtorno de identidade de gênero.

continua

continuação

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Kranz *et al.*, 2014[107]	14 MT (31.4 ± 9.1)*, sem tratamento hormonal prévio. 9 mulheres (29.0 ± 9.9)*, 13 homens (29.8 ± 10.2)* heterossexuais (grupos-controle). Níveis plasmáticos da testosterona, estrógeno e progesterona eram semelhantes entre as MT e os homens. Todos destros. O grupo de MT não era homogêneo quanto à orientação sexual.	As aquisições das imagens por PET ocorreram simultaneamente à administração do radioligante [11C]DASB, que é um isótopo radiativo para investigar a distribuição do transportador da recaptação serotonina (SERT). O potencial de ligação ao SERT (BPND) foi quantificado. A averiguação da radioatividade foi obtida em uma sequência de 50 intervalos de tempo consecutivos, analisadas pelo SPM8 Todos os cálculos foram realizados utilizando pelo PMOD *software*, versão 3.3 PMod Technologies Ltd, Zurique, Suíça[XV].	A análise baseada em voxel do SERT foi realizada em todos os grupos, que apresentaram evidentes assimetrias cerebrais para ambos os lados dos hemisférios cerebrais em diversas estruturas corticais e subcorticais; incluindo: córtices temporal e frontal, cíngulo anterior, núcleo caudado, hipocampo e tálamo. Além disso, os homens mostraram assimetria, à direita, no córtex cingulado médio, que estava ausente nas mulheres e nas MT.	Os dados obtidos dão suporte à noção de um sistema serotonérgico lateralizado, que está em harmonia com achados prévios de assimetria da distribuição dos receptores de serotonina-1A, com as concentrações de serotonina extracelulares, com o volume da rotatividade e da captação de serotonina. A ausência de assimetria do SERT no córtex cingulado médio nas MT pode ser atribuído a uma ausência de masculinização cerebral, nesta região.

continua

[XV] Disponível em: <http://www.pmod. com>. Acesso em: 09 set. 2015.

conclusão

Autor, ano	População estudada	Método	Resultados	Conclusões
Kranz *et al*., 2014[108]	14 HTS (28.21 ± 6.81,)* e 19 MT (31.79 ± 9.21)*, sem tratamento hormonal prévio. 11 mulheres (30.43 ±10.07)* e 24 homens (34.14 ±11.00)* heterossexuais (grupos-controle). As MT fizeram uso de: acetato de ciproterona e estrógenos. Os HTS foram tratados com undecanoato de testosterona. Estradiol, testosterona e progesterona foram avaliados antes de cada aquisição das imagens.	O primeiro exame de PET foi realizado em todos os participantes; o segundo, após 4 semanas, em 9 HTS e 16 MT; o terceiro em 11HTS e 13 MT, após 4 meses de tratamento. O radioligante [11C]DASB foi administrado. A averiguação da radioatividade do cérebro foi obtida em uma sequência de 50 intervalos de tempo consecutivos e espacialmente normalizadas empregando o SPM8. O BPND do SERT foi quantificado. Os cálculos foram realizados pelo PMOD *software*, versão 3.3 PMod Technologies Ltd, Zurique, Suíça[XVI].	Maior SERT e BPND foram observados nas mulheres em comparação aos HTS. Não foram constatadas diferenças entre os demais grupos. Após um e 4 meses de tratamento com andrógenos, houve aumento da ligação do SERT na amígdala, córtex anterior cingulado, caudado, putâmen, tálamo e núcleo mediano da rafe nos HTS; e estavam correlacionados aos níveis de testosterona. Por outro lado, 4 meses de tratamento com antiandrogênicos e estrógenos nas MT levou a uma diminuição na ligação do SERT na ínsula e no córtex médio cingulado. Aumentos nos níveis de estradiol estavam negativamente correlacionados à diminuição regional da ligação do SERT, indicando um efeito protetivo do estradiol contra a perda do SERT.	Os resultados fornecem evidências de que os esteroides sexuais, durante o tratamento a longo prazo, em pessoas transexuais, influenciam na ligação do SERT de forma específica ao hormônio administrado. O tratamento com testosterona aumentou a ligação do SERT, por outro lado o tratamento com antiandrogênios o diminuiu.

Legenda: RMI − imagens de ressonância magnética; fRMI − imagens por ressonância magnética funcional; MT − mulheres transexuais com *disforia de gênero*; HTS − homens transexuais com *disforia de gênero*; rCBF − fluxo sanguíneo cerebral; PET − tomografia por emissão de pósitrons; AND − 4,16-androstadien-3-ona e EST- estra-1,3,5 (10),16-tetraen-3-ol (esteroides sexuais); [11C]DASB - isótopo radioativo; SERT − transportador da serotonina; BPND − potencial de ligação ao SERT; SPM − Statistical Parametric Mapping (*software* para análise de imagens cerebrais); D − direito(a); E − esquerdo(a).
* (idade média, desvio padrão/DP);
** (média da escolaridade em número de anos, desvio padrão).

[XVI] Disponível em: <http://www.pmod. com>. Acesso em: 09 set. 2015.

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Scott J. *Gender and the politics of history*. New York: Columbia University Press; 1999.

2. Ferreira D, Caminha T. Gênero *quer em discurso cinematográfico - vozes da diversidade*. *Rev Desempenho*. 2015;24.

3. Pedro J. Traduzindo o debate: o uso da categoria gênero na pesquisa histórica. *História.* 2005;24(1):77-98.

4. Laquer T. *La construcción Del sexo: cuerpo y género desde los griegos hasta Freud*. Madrid: Cátedra; 1994.

5. Buttler J. Gender Trouble. *Feminism and the Subversion of Identity*. New York Routledge; 1990.

6. Bullough VL. Transsexualism in history. *Arch Sex Behav.* 1975;4(5):561-71.

7. Bullough VL. A nineteenth-century transsexual. *Arch Sex Behav.* 1987;16(1):81-4.

8. Money J. The concept of gender identity disorder in childhood and adolescence after 39 years. *J Sex Marital Ther*. 1994;20(3):163-77.

9. Meyerowits J. Sex research at the borders of gender: travestites, transsexuals, and Alfred C. Kinsey. *Bull Hist Med.* 2001;75(1):72-90.

10. Stoller R. *Sex and gender: The development of masculinity and femininity.* London: karnac Books; 1994.

11. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*; 1993.

12. Campbell MM, Artz L, Stein DJ. Sexual disorders in DSM-5 and ICD-11: a conceptual framework. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(6):435-9.

13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 3th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.

14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.

15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5*. In: American Psychiatric Association, editor. 5 ed. Washington: Arlignton, VA 2013.

18. Blanchard R. Typology of male-to-female transsexualism. *Arch Sex Behav.* 1985;14(3):247-61.

19. Blanchard R. The classification and labeling of nonhomosexual gender dysphorias. *Arch Sex Behav*. 1989;18(4):315-34.

20. Blanchard R. The concept of autogynephilia and the typology of male gender dysphoria. *J Nerv Ment Dis.* 1989;177(10):616-23.

21. Blanchard R, Clemmensen LH, Steiner BW. Heterosexual and homosexual gender dysphoria. *Arch Sex Behav.* 1987;16(2):139-52.

22. Smith YL, van Goozen SH, Kuiper AJ, Cohen-Kettenis PT. Transsexual subtypes: clinical and theoretical significance. *Psychiatry Res.* 2005;137(3):151-60.

23. Lawrence AA. Sexual orientation versus age of onset as bases for typologies (subtypes) for gender identity disorder in adolescents and adults. *Arch Sex Behav*. 2010;39(2):514-45.

24. Smith ES, Junger J, Derntl B, Habel U. The transsexual brain – a review of findings on the neural basis of transsexualism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;59:251-66.

25. Barbosa B. *Imaginário trans: saberes e ativismos em torno das regulações das transformações corporais do sexo* [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015.

26. Sanchez FJ, Vilain E. Collective self-esteem as a coping resource for male-to-female transsexuals. *J Couns Psychol.* 2009;56(1):202-9.

27. Heylens G, Elaut E, Kreukels BP, Paap MC, 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.

28. Keuroghlian AS, Reisner SL, White JM, Weiss RD. Substance use and treatment of substance use disorders in a community sample of transgender adults. *Drug Alcohol Depend.* 2015;152:139-46.

29. Colizzi M, Costa R, Todarello O. Dissociative symptoms in individuals with gender dysphoria: is the elevated prevalence real? *Psychiatry Res.* 2015;226(1):173-80.

30. De Cuypere G, Van Hemelrijck M, Michel A, Carael B, Heylens G, Rubens R, *et al*. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry*. 2007;22(3):137-41.

31. 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*. 2015;30(6):807-15.

32. Acceptance of lesbian, gay, bisexual and transgender individuals in the Netherlands [Internet]. *The Netherlands Institute for Social Research*. 2013.

33. Dhejne C, Oberg K, Arver S, Landen M. An analysis of all applications for sex reassignment surgery in Sweden, 1960-2010: prevalence, incidence, and regrets. *Arch Sex Behav.* 2014;43(8):1535-45.

34. 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.

35. Bao A-M, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: Relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2011;32(2):214-26.

36. Swaab DF, Garcia-Falgueras A. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Funct Neurol.* 2009;24(1):17-28.

37. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature.* 1995;378(6552):68-70.

38. Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. J *Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):2034-41.

39. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001;14(1 Pt 1):21-36.

40. Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Jr., *et al*. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex.* 2001;11(6):490-7.

41. Luders E, Narr KL, Thompson PM, Woods RP, Rex DE, Jancke L, *et al*. Mapping cortical gray matter in the young adult brain: effects of gender. *Neuroimage.* 2005;26(2):493-501.

42. Chen X, Sachdev PS, Wen W, Anstey KJ. Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44-48 years: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage.* 2007;36(3):691-9.

43. Karaismailoğlu S, Erdem A. The effects of prenatal sex steroid hormones on sexual differentiation of the brain. *J Turkish German Gynecol Assoc.* 2013;14(3):163-7.

44. Gomez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Pasaro E, Segovia S, Guillamon A. Familiality of gender identity disorder in non-twin siblings. *Arch Sex Behav.* 2010;39(2):546-52.

45. Kudwa AE, Bodo C, Gustafsson JA, Rissman EF. A previously uncharacterized role for estrogen receptor beta: defeminization of male brain and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(12):4608-12.

46. Kudwa AE, Michopoulos V, Gatewood JD, Rissman EF. Roles of estrogen receptors alpha and beta in differentiation of mouse sexual behavior. *Neuroscience.* 2006;138(3):921-8.

47. Sato T, Matsumoto T, Kawano H, Watanabe T, Uematsu Y, Sekine K, *et al*. Brain masculinization requires androgen receptor function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(6):1673-8.

48. Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(Suppl 1):S115-21.

49. Fernandez R, Esteva I, Gomez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, *et al*. Association study of ERbeta, AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism. *J Sex Med.* 2014;11(12):2986-94.

50. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundstrom B, Ekselius L, Bodlund O, *et al*. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(7):657-64.

51. Hare L, Bernard P, Sanchez FJ, Baird PN, Vilain E, Kennedy T, *et al*. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry*. 2009;65(1):93-6.

52. Fernandez R, Esteva I, Gomez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, *et al*. The (CA)n polymorphism of ERbeta gene is associated with FtM transsexualism. *J Sex Med.* 2014;11(3):720-8.

53. Brandão M. *As bases biológicas do comportamento introdução à neurociência.* São Paulo: EPU; 2004.

54. Richmond C. Sir Godfrey Hounsfield. *BMJ*. 2004;329(7467):687.

55. Amaro Júnior E, Yamashita H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Rev Bras Psiquiatria.* 2001;23:2-3.

56. Robilotta C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. *Rev Pamam Salud Publica*. 2006;20(2/3):134-42.

57. Hage MCFNS, Iwasaki M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. *Ciência Rural.* 2009;39:1275-83.

58. Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJW. Magnetic Resonance imaging: principles and techniques: lessons for clinicians. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(3):246-55.

59. Cabella BCT. *Inferência estatística em métodos de análise de ressonância magnética funcional* [Dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2008.

60. Armony J, Trejo-Martínez D, Hernández D. Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en neuropsicologia y neurociencias cognitivas. *Rev Neuropsicol Latinoamericana.* 2012;4(2):36-50.

61. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(24):9868-72.

62. Duran FLdS. *Análise morfométrica voxel a voxel de estudos de ressonância magnética do crânio em transtornos psiquiátricos e neurológicos: implementação e otimização de métodos* [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008.

63. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - the methods. *NeuroImage.* 2000;11(6):805-21.

64. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.* New York: Georg Thieme Verlag; 1988. 122 p.

65. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion Tensor Imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosc.* 2008;34(1):51-61.

66. Anagnostou E, Taylor MJ. Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here. *Mol Autism.* 2011;2:4-.

67. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7-8):435-55.

68. Chen Z, Tie Y, Olubiyi O, Rigolo L, Mehrtash A, Norton I, *et al*. Reconstruction of the arcuate fasciculus for surgical planning in the setting of peritumoral edema using two-tensor unscented Kalman filter tractography. *NeuroImage*. 2015;7:815-22.

69. Rathi Y, Kubicki M, Bouix S, Westin C-F, Goldstein J, Seidman L, *et al*. Statistical analysis of fiber bundles using multi-tensor tractography: application to first-episode schizophrenia. *Magn Reson Imaging.* 2011;29(4):507-15.

70. Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Imaging.* 1999;42(3):526-40.

71. Sacher J, 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.

72. Ruigrok AN, Salimi-Khorshidi G, Lai MC, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, *et al*. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;39:34-50.

73. Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14(3):685-700.

74. Savic I, Arver S. Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cereb Cortex.* 2011;21(11):2525-33.

75. Lai M-C, Lombardo MV, Suckling J, Ruigrok ANV, Chakrabarti B, Ecker C, *et al*. Biological sex affects the neurobiology of autism. *Brain.* 2013;136(9):2799-815.

76. Lentini E, Kasahara M, Arver S, Savic I. Sex differences in the human brain and the impact of sex chromosomes and sex hormones. *Cereb Cortex.* 2013;23(10):2322-36.

77. Menzler K, Belke M, Wehrmann E, Krakow K, Lengler U, Jansen A, *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.

78. Gong G, He Y, Evans AC. Brain connectivity: gender makes a difference. *Neuroscientist.* 2011;17(5):575-91.

79. Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, *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.

80. Lv B, Li J, He H, Li M, Zhao M, Ai L, *et al*. Gender consistency and difference in healthy adults revealed by cortical thickness. *Neuroimage.* 2010;53(2):373-82.

81. Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Jancke L, Toga AW. Hemispheric asymmetries in cortical thickness. *Cereb Cortex.* 2006;16(8):1232-8.

82. Kaiser A, Haller S, Schmitz S, Nitsch C. On sex/gender related similarities and differences in fMRI language research. *Brain Research Reviews.* 2009;61(2):49-59.

83. 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.

84. 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.

85. Hulshoff Pol H, Cohen-Kettenis P, Van Haren N, Peper J, Brans R, Cahn W, *et al*. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:S107–S14.

86. Luders E, Sanchez FJ, Gaser C, Toga AW, Narr KL, Hamilton LS, *et al*. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *Neuroimage.* 2009;46(4):904-7.

87. Simon L, Kozak LR, Simon V, Czobor P, Unoka Z, Szabo A, *et al*. Regional grey matter structure differences between transsexuals and healthy controls--a voxel based morphometry study. *PLoS One.* 2013;8(12):e83947.

88. Rametti G, Carrillo B, Gomez-Gil E, Junque C, Zubiarre-Elorza L, Segovia S, *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.

89. Rametti G, Carrillo B, Gomez-Gil E, Junque C, Segovia S, Gomez A, *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.

90. Rametti G, Carrillo B, Gomez-Gil E, Junque C, Zubiaurre-Elorza L, Segovia S, *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.

91. Kranz GS, Hahn A, Kaufmann U, Kublbock M, Hummer A, Ganger S, *et al*. White matter microstructure in transsexuals and controls investigated by diffusion tensor imaging. *J Neurosci*. 2014;34(46):15466-75.

92. Luders E, Sanchez FJ, Tosun D, Shattuck DW, Gaser C, Vilain E, *et al*. Increased cortical thickness in male-to-female transsexualism. *J Behav Brain Sci*. 2012;2(3):357-62.

93. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gomez-Gil E, Segovia S, Carrillo B, Rametti G, *et al*. Cortical thickness in untreated transsexuals. *Cereb Cortex.* 2013;23(12):2855-62.

94. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Guillamon A. Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. *J Sex Med.* 2014;11(5):1248-61.

95. Sommer IE, Cohen-Kettenis PT, van Raalten T, Vd Veer AJ, Ramsey LE, Gooren LJ, *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.

96. Schoning S, Engelien A, Bauer C, Kugel H, Kersting A, Roestel 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.

97. Carrillo B, Gomez-Gil E, Rametti G, Junque C, Gomez A, Karadi K, *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.

98. Gizewski ER, Krause E, Schlamann M, Happich F, Ladd ME, Forsting 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.

99. Soleman RS, Staphorsius AS, Cohen-Kettenis PT, Lambalk CB, Veltman DJ, van Trotsenburg MA, *et al*. Oestrogens are not related to emotional processing: a study of regional brain activity in female-to-male transsexuals under gonadal suppression. *Cereb Cortex.* 2014;26(2):510-6.

100. Junger J, Habel U, Brohr S, Neulen J, Neuschaefer-Rube C, Birkholz P, *et al*. More than just two sexes: the neural correlates of voice gender perception in gender dysphoria. *PLoS One*. 2014;9(11):e111672.

101. Santarnecchi E, Vatti G, Dettore D, Rossi A. Intrinsic cerebral connectivity analysis in an untreated female-to-male transsexual subject: a first attempt using resting-state fMRI. *Neuroendocrinology.* 2012;96(3):188-93.

102. Ku HL, Lin CS, Chao HT, Tu PC, Li CT, Cheng CM, *et al*. Brain signature characterizing the body-brain-mind axis of transsexuals. *PLoS One.* 2013;8(7):e70808.

103. Lin CS, Ku HL, Chao HT, Tu PC, Li CT, Cheng CM, *et al*. Neural network of body representation differs between transsexuals and cissexuals. *PLoS One*. 2014;9(1):e85914.

104. Hahn A, Kranz GS, Küblböck M, Kaufmann U, Ganger S, Hummer A, *et al*. Structural connectivity networks of transgender people. *Cerebral Cortex.* 2015;25(10):3527-34.

105. Berglund H, Lindstrom P, Dhejne-Helmy C, Savic I. Male-to-female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids. *Cereb Cortex*. 2008;18(8):1900-8.

106. Nawata H, Ogomori K, Tanaka M, Nishimura R, Urashima H, Yano R, *et al*. Regional cerebral blood flow changes in female to male gender identity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64(2):157-61.

107. Kranz GS, Hahn A, Baldinger P, Haeusler D, Philippe C, Kaufmann U, *et al*. Cerebral serotonin transporter asymmetry in females, males and male-to-female transsexuals measured by PET in vivo. *Brain Struct Funct.* 2014;219(1):171-83.

108. Kranz GS, Wadsak W, Kaufmann U, Savli M, Baldinger P, Gryglewski G, *et al*. High-dose testosterone treatment increases serotonin transporter binding in transgender people. *Biol Psychiatry*. 2015;78(8):525-33.

109. Luders E, Toga AW. Sex differences in brain anatomy. *Prog Brain Res.* 2010;186:3-12.

110. Kanaan RA, Chaddock C, Allin M, Picchioni MM, Daly E, Shergill SS, *et al*. Gender influence on white matter microstructure: a tract-based spatial statistics analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e91109.

111. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng L, Lee S, Pearlson GD. Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res.* 1995;61(3):129-35.

112. Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci.* 1991;11(4):933-42.

113. Wang Y, Adamson C, Yuan W, Altaye M, Rajagopal A, Byars AW, *et al*. Sex differences in white matter development during adolescence: A DTI study. *Brain Res.* 2012;1478:1-15.

114. Costa EM, Mendonca BB. Clinical management of transsexual subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(2):188-96.

115. Kinsey AC, Pomeroy WR, Martin CE. Sexual behavior in the human male. 1948. *Am J Public Health*. 2003;93(6):894-8.

116. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26(3):839-51.

117. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage.* 2007;38(1):95-113.

118. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed*. 1995;8(7-8):333-44.

119. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, *et al*. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006;31(4):1487-505.

120. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher L, Van Zijl P. *MRI Atlas of Human White Matter Amsterdam, The Netherlands*: Elsevier; 2005.

121. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, *et al*. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007;36(3):630-44.

122. Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, *et al*. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage*. 2008;39(1):336-47.

123. Lord C, Engert V, Lupien SJ, Pruessner JC. Effect of sex and estrogen therapy on the aging brain: a voxel-based morphometry study. *Menopause.* 2010;17(4):846-51.

124. Boccardi M, Ghidoni R, Govoni S, Testa C, Benussi L, Bonetti M, *et al*. Effects of hormone therapy on brain morphology of healthy postmenopausal women: a voxel-based morphometry study. *Menopause*. 2006;13(4):584-91.

125. Robertson D, Craig M, van Amelsvoort T, Daly E, Moore C, Simmons A, *et al*. Effects of estrogen therapy on age-related differences in gray matter concentration. *Climacteric*. 2009;12(4):301-9.

126. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencl WE, *et al*. EFfect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA.* 1999;281(13):1197-202.

127. Persad CC, Zubieta J-K, Love T, Wang H, Tkaczyk A, Smith YR. Enhanced neuroactivation during verbal memory processing in postmenopausal women receiving short-term hormone therapy. *Fertil Steril*. 2009;92(1):197-204.

128. Koscik T, O'Leary D, Moser DJ, Andreasen NC, Nopoulos P. Sex differences in parietal lobe morphology: Relationship to mental rotation performance. *Brain Cognit.* 2009;69(3):451-9.

129. Ponseti J, Siebner HR, Kloppel S, Wolff S, Granert O, Jansen O, *et al*. Homosexual women have less grey matter in perirhinal cortex than heterosexual women. *PLoS One.* 2007;2(8):e762.

130. Stoleru S, Gregoire MC, Gerard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, *et al*. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav*. 1999;28(1):1-21.

131. Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML, *et al*. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain.* 2002;125(5):1014-23.

132. Savic I, Lindstrom 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.

133. Hu SH, Wei N, Wang QD, Yan LQ, Wei EQ, Zhang MM, *et al*. Patterns of brain activation during visually evoked sexual arousal differ between homosexual and heterosexual men. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(10):1890-6.

134. Kagerer S, Klucken T, Wehrum S, Zimmermann M, Schienle A, Walter B, *et al*. Neural Activation toward erotic stimuli in homosexual and heterosexual males. *J Sex Med*. 2011;8(11):3132-43.

135. Sylva D, Safron A, Rosenthal AM, Reber PJ, Parrish TB, Bailey JM. Neural correlates of sexual arousal in heterosexual and homosexual women and men. *Horm Behav*. 2013;64(4):673-84.

136. Fisher AD, Castellini G, Bandini E, Casale H, Fanni E, Benni L, *et al*. Cross-sex hormonal treatment and body uneasiness in individuals with gender dysphoria. *J Sex Med.* 2014;11(3):709-19.

137. Soriano-Mas C, Hernández-Ribas R, Pujol J, Urretavizcaya M, Deus J, Harrison BJ, *et al*. Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. *Biol Psychiatry.* 2011;69(4):318-25.

138. Busatto GF. Structural and functional neuroimaging studies in major depressive disorder with psychotic features: a critical review. *Schizophr Bull.* 2013;39(4):776-86.

139. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):655-66.

140. Craig AD. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(1):59-70.

141. Heydrich L, Blanke O. Distinct illusory own-body perceptions caused by damage to posterior insula and extrastriate cortex. *Brain*. 2013;136(3):790-803.

142. Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG. Decoding the role of the insula in human cognition: functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cereb Cortex*. 2013;23(3):739-49.

143. Xue G, Lu Z, Levin IP, Bechara A. The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: the role of the insula. *Neuroimage.* 2010;50(2):709-16.

144. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature.* 2004;427(6972):311-2.

145. Fox KCR, Nijeboer S, Dixon ML, Floman JL, Ellamil M, Rumak SP, *et al*. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;43:48-73.

146. Luders E, Toga AW, Thompson PM. Why size matters: Differences in brain volume account for apparent sex differences in callosal anatomy: the sexual dimorphism of the corpus callosum. *NeuroImage.* 2014;84:820-4.

147. Tanaka-Arakawa MM, Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Uda S, Miura K, *et al*. Developmental changes in the corpus callosum from infancy to early adulthood: a structural magnetic resonance imaging study. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0118760.

148. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher L, Van Zijl P. *MRI Atlas of human white matter Baltimore*, MD, USA: Elsevier; 2005.

149. Schmithorst VJ, Holland SK, Dardzinski BJ. Developmental differences in white matter architecture between boys and girls. *Hum Brain Mapp.* 2008;29(6):696-710.

150. Bonekamp D, Nagae LM, Degaonkar M, Matson M, Abdalla WMA, Barker PB, *et al*. Diffusion tensor imaging in children and adolescents: Reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *Neuroimage.* 2007;34(2):733-42.

151. Eluvathingal TJ, Hasan KM, Kramer L, Fletcher JM, Ewing-Cobbs L. Quantitative diffusion tensor tractography of association and projection fibers in normally developing children and adolescents. *Cereb Cortex.* 2007;17(12):2760-8.

152. Lebel C, Beaulieu C. Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *J Neurosci.* 2011;31(30):10937-47.

153. Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1142:266-309.

154. Engelhardt E, Moreira D. A substância branca cerebral: localização dos principais feixes com anisotropia fracionada direcional. *Rev Bras Neurol.* 2008;44(2):19-34.

155. Westerhausen R, Kompus K, Dramsdahl M, Falkenberg LE, Grüner R, Hjelmervik H, *et al*. A critical re-examination of sexual dimorphism in the corpus callosum microstructure. *NeuroImage.* 2011;56(3):874-80.

156. Takeuchi N, Oouchida Y, Izumi S-I. Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions. *Neural Plasticity.* 2012;2012:823285.

157. Patel R, Moore S, Crawford DK, Hannsun G, Sasidhar MV, Tan K, *et al*. Attenuation of corpus callosum axon myelination and remyelination in the absence of circulating sex hormones. *Brain Pathol.* 2013;23(4):462-75.

158. Pesaresi M, Soon-Shiong R, French L, Kaplan DR, Miller FD, Paus T. Axon diameter and axonal transport: In vivo and in vitro effects of androgens. *Neuroimage*. 2015;115:191-201.

159. Clark AS, MacLusky NJ, Goldman-Rakic PS. Androgen binding and metabolism in the cerebral cortex of the developing rhesus monkey. *Endocrinology*. 1988;123(2):932-40.

160. De Bondt T, Van Hecke W, Veraart J, Leemans A, Sijbers J, Sunaert S, *et al*. Does the use of hormonal contraceptives cause microstructural changes in cerebral white matter? Preliminary results of a DTI and tractography study. *Eur Radiol*. 2013;23(1):57-64.