

A diferenciação do cérebro masculino e feminino

The differentiation of male and female brain

Editorial

A diferenciação anatômica, psíquica e emocional entre os gêneros masculino e feminino é bastante complexa e envolve os fenômenos biológicos referentes à genética e à ação dos esteroides sexuais, além dos fenômenos epigenéticos, os quais atuam simultaneamente para promover ou eliminar a diferenciação dos circuitos neurais cerebrais entre os sexos¹. Em especial, o conhecimento sobre os aspectos biológicos da formação da identidade de gênero é bastante restrito, uma vez que a maioria dos estudos sobre a anatomia e a influência hormonal nesse processo é baseada em experimentos com animais extrapolados para humanos. Já a influência do componente psíquico, sob o controle do processo de socialização do indivíduo, supostamente, faz parte da definição da identidade de gênero; entretanto, isso ainda é um assunto controverso.

Identidade de gênero significa a consciência que a pessoa tem de ser homem ou mulher², e quando ocorrem alterações nessa diferenciação ocorre o transexualismo, definido como sendo a incongruência entre o fenótipo (masculino ou feminino) e o sentimento de ser um ser masculino ou feminino².

As diferenças sexuais resultam do desequilíbrio inerente aos genes codificados pelos cromossomos sexuais (X,Y). No braço curto do cromossoma Y está localizado o gene SRY, o qual determina a formação da gônada masculina³. Esse gene se expressa especificamente nos neurônios que expressam a enzima tirosina hidroxilase da substância negra cerebral. Em estudo experimental com ratos machos, a supressão do SRY resulta em déficit motor, embora o número de neurônios permaneça o mesmo⁴, o que sugere o envolvimento desse gene em importantes propriedades bioquímicas dos neurônios dopaminérgicos do sistema nigroestriatal no sexo masculino. As células cerebrais da mulher e do homem apresentam diferenças nos padrões de expressão de outros genes que são específicos para o cérebro em desenvolvimento, os quais determinam funções e habilidades específicas para cada gênero¹.

Do ponto de vista anatômico, as diferenças entre os cérebros masculino e feminino estão relacionadas às dimensões de regiões específicas. Durante o desenvolvimento do conceito, os núcleos do dimorfismo sexual e periventricular anteroventral da área pré-óptica inicialmente contêm o mesmo número de neurônios. Entretanto, com o aumento na apoptose celular mediada pelo estradiol na mulher, o núcleo do dimorfismo sexual torna-se menor. Ao contrário, no sexo masculino o estradiol tem efeito antiapoptótico nesse mesmo núcleo, o que

Correspondência

Lucia Alves da Silva Lara
Avenida Bandeirantes, 3.900 – Vista Alegre
CEP: 14049-900
Ribeirão Preto (SP), Brasil

Recebido

04/10/2012

Aceito com modificações

04/12/2012

Trabalho realizado no Serviço de Obstetria e Ginecologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

¹Ambulatório de Estudos em Sexualidade Humana, Departamento de Ginecologia e Obstetria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

²Departamento de Ginecologia e Obstetria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

o torna três a cinco vezes maior no sexo masculino⁵. Já o núcleo paraventricular anteroventral é maior nas mulheres, sendo menor nos homens devido ao efeito pró-apoptótico do estradiol nessa área⁵. O mesmo ocorre em ratos; entretanto, essas diferenças são reduzidas quando essas ratas são tratadas com testosterona⁶. O terceiro núcleo intersticial do hipotálamo anterior (INAH-3), considerado o homólogo do núcleo do dimorfismo sexual da área pré-óptica é maior em homens do que nas mulheres⁷. O volume da subdivisão central do núcleo do leito da estria terminal — uma área essencial para o comportamento sexual — é maior nos homens do que nas mulheres⁸.

A influência dos esteroides sexuais principalmente na organização do cérebro masculino é bastante conhecida. Tanto a testosterona como o estrogênio participam da organização do cérebro no sentido masculino. A primeira “onda” da testosterona ocorre entre a sexta e oitava semanas da gestação proveniente da gônada masculina e será responsável pela diferenciação da genitália. Já no cérebro, a testosterona sofre a conversão em dihidrotestosterona, a qual será responsável por organizar as conexões cerebrais no sentido masculino, promovendo uma grande variedade de comportamentos masculinos que diferenciam os dois sexos⁹. Entretanto, em sua forma original, a testosterona atua também na área pré-óptica (APO), uma região do cérebro responsável pelo comportamento sexual masculino e feminino¹⁰. A APO é rica em aromatase e em receptores dos esteroides sexuais, possibilitando assim a conversão da testosterona em estrogênio, sendo este crucial para o processo de masculinização do cérebro masculino¹¹. No cérebro masculino, o estrogênio promove a desfeminização, o que leva à supressão das funções cerebrais femininas no homem, induzindo-o a assumir atitudes e exercer funções tipicamente masculinas. O mecanismo pelo qual o estrogênio participa da masculinização do cérebro é bastante complexo. Sabe-se que o estrogênio induz a síntese de prostaglandina E2 (PGE2) em uma proporção sete vezes maior que o normal na área pré-óptica¹² e, ao ligar-se aos seus receptores EP2 e EP4, a PGE2 funciona como um elemento indutor do comportamento sexual masculino^{13,14}. Além desse mecanismo, o estrogênio estimula a expressão da enzima decarboxilase glutâmica ácida no núcleo arqueado da área pré-óptica, aumentando a síntese do ácido gama-aminobutírico (GABA)¹⁵. O GABA atua nos astrócitos para induzir o processo de formação das ramificações dendríticas¹⁶. Em relação à mulher, o homem possui densidade maior de ramificações dendríticas na área pré-óptica medial e maior concentração da proteína epinofilina. A associação desses dois elementos é essencial para promover o comportamento masculino típico¹³. O momento certo da ação estrogênica no mecanismo de masculinização cerebral é ainda desconhecido, mas, em experimentos com ratos, ocorre mais para o final da gestação e nos dez primeiros dias de vida extrauterina^{5,17}.

A segunda “onda” de esteroides sexuais ocorre na puberdade e é considerada a fase de “refinamento” da diferenciação sexual, quando ocorre a organização dos circuitos neurais sexuais no cérebro do adolescente em desenvolvimento, facilitando a expressão do comportamento sexual típico do adulto dentro do contexto social específico¹⁸.

A formação da consciência da mulher de ser um ser feminino (identidade de gênero feminino) é um processo também complexo e pouco conhecido. Entretanto, há indícios de que seja este também um processo ativo secundário aos fenômenos mediadores da feminização. Algumas enzimas, em especial a *focal adhesion kinase* (FAK) e sua proteína associada paxilina, são responsáveis por regular a adesão celular e interação na matriz extracelular no sentido de promover o crescimento axonal e dendrítico e de suas ramificações. Essas ramificações dendríticas são pequenas protuberâncias que projetam dos dendritos e são os locais onde se formam as sinapses¹⁹. Em experimentos animais, os recém-nascidos femininos têm mais FAK e paxilina no hipotálamo do que os masculinos, e isso está associado com a redução do número de ramificações dendríticas²⁰ dos neurônios na área pré-óptica desses animais. A PG2 também controla a formação das ramificações dendríticas e, quando administrada a fetos femininos resulta em masculinização do cérebro e induz estes ao comportamento masculino¹². O núcleo ventromedial (NVM), localizado no hipotálamo médio basal, é a região chave para o controle do comportamento sexual feminino²¹.

A ação dos esteroides sexuais perdura até o período pós-natal imediato (1–3 meses) quando ocorre o aumento nos níveis da testosterona²² no sexo masculino. Na menina, durante o primeiro ano de vida, os níveis da testosterona permanecem os mesmos, enquanto nos meninos a testosterona aumenta e reduz rapidamente, mantendo-se em níveis pré-puberis²³. Não se sabe ao certo as implicações desse fenômeno na definição da identidade de gênero.

Parece que a concentração de testosterona no sangue e líquido amniótico de mães com crianças masculinas normais tem correlação com a identidade de gênero da criança⁹. Em experimentos animais, a exposição de ratas grávidas à testosterona resulta em alteração de importantes aspectos do comportamento sexual e social da prole desses animais que passam a apresentar, na vida adulta: comportamento mais agressivo, redução da expressão do comportamento feminino (lordose) nas fêmeas com maior tendência ao comportamento masculino para a cópula (monta)^{24,25}, além de retardo na puberdade. Isso aponta para possível alteração dos conceitos de mulheres grávidas expostas a testosterona, as quais podem oferecer um ambiente intrauterino com níveis elevados desse hormônio, podendo potencialmente afetar os padrões de comportamento sexual de seus filhos na idade adulta²⁶.

A influência hormonal na diferenciação e expressão sexual é importante, mas o processo de socialização do indivíduo é reconhecidamente fundamental para a construção da sua sexualidade e terá implicações na expressão sexual. Nos primeiros anos de vida a construção da sexualidade está vinculada à influência dos pais, cuidadores, professores, colegas de grupo, os quais instigam a criança a assumir o papel e induzem-na às preferências relacionadas a seu gênero^{27,28}. A criança começa a entender que é homem ou mulher e esse conhecimento motiva-a a imitar o seu sexo^{29,30}. Os pais são cruciais para o encorajamento da expressão típica do modo masculino ou feminino de ser. Entretanto, nas meninas sujeitas a ambiente intrauterino hiperandrogênico, o esforço dos pais em fazer com que elas tenham comportamento feminino, principalmente na escolha dos brinquedos é falha²⁷, o que indica ser o *imprinting* hormonal um determinante do gênero. Entretanto, em meninas com identificação de gênero assegurada é importante o reforço dos pais ou cuidadores para a socialização da criança dentro do seu gênero, para que ela assuma o papel típico do seu gênero³¹.

Referências

- McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci.* 2011;14(6):677-83.
- Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ. Transsexualism: a review of etiology, diagnosis and treatment. *J Psychosom Res.* 1999;46(4):315-33.
- Goodfellow PN, Lovell-Badge R. SRY and sex determination in mammals. *Annu Rev Genet.* 1993;27:71-92.
- Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S, et al. Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol.* 2006;16(4):415-20.
- McCarthy MM, Wright CL, Schwarz JM. New tricks by an old dogma: mechanisms of the Organizational/Activational Hypothesis of steroid-mediated sexual differentiation of brain and behavior. *Horm Behav.* 2009;55(5):655-65.
- Sumida H, Nishizuka M, Kano Y, Arai Y. Sex differences in the anteroventral periventricular nucleus of the preoptic area and in the related effects of androgen in prenatal rats. *Neurosci Lett.* 1993;151(1):41-4.
- Garcia-Falgueras A, Swaab DF. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain.* 2008;131(Pt 12):3132-46.
- 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.
- Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G, et al. Fetal testosterone predicts sexually differentiated childhood behavior in girls and in boys. *Psychol Sci.* 2009;20(2):144-8.
- Wright CL, Schwarz JS, Dean SL, McCarthy MM. Cellular mechanisms of estradiol-mediated sexual differentiation of the brain. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(9):553-61.
- Hillarp NA, Olivecrona H, Silfverskiöld W. Evidence for the participation of the preoptic area in male mating behaviour. *Experientia.* 1954;10(5):224-5.
- Amateau SK, McCarthy MM. Induction of PGE2 by estradiol mediates developmental masculinization of sex behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7(6):643-50.
- Wright CL, McCarthy MM. Prostaglandin E2-induced masculinization of brain and behavior requires protein kinase A, AMPA/kainate, and metabotropic glutamate receptor signaling. *J Neurosci.* 2009;29(42):13274-82.
- McCarthy MM, Schwarz JM, Wright CL, Dean SL. Mechanisms mediating oestradiol modulation of the developing brain. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):777-83.
- Davis AM, Grattan DR, Selmanoff M, McCarthy MM. Sex differences in glutamic acid decarboxylase mRNA in neonatal rat brain: implications for sexual differentiation. *Horm Behav.* 1996;30(4):538-52.
- Todd BJ, Schwarz JM, Mong JA, McCarthy MM. Glutamate AMPA/kainate receptors, not GABA(A) receptors, mediate estradiol-induced sex differences in the hypothalamus. *Dev Neurobiol.* 2007;67(3):304-15.
- De Vries GJ, Rissman EF, Simerly RB, Yang LY, Scordalakes EM, Auger CJ, et al. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci.* 2002;22(20):9005-14.
- Schulz KM, Zehr JL, Salas-Ramirez KY, Sisk CL. Testosterone programs adult social behavior before and during, but not after, adolescence. *Endocrinology.* 2009;150(8):3690-8.
- Chen Y, Fu WY. EphB maintains dendritic spine morphology through focal adhesion kinase. *J Neurosci.* 2009;29(42):13091-3.
- Ivankovic-Dikic I, Grönroos E, Blaukat A, Barth BU, Dikic I. Pyk2 and FAK regulate neurite outgrowth induced by growth factors and integrins. *Nat Cell Biol.* 2000;2(9):574-81.
- Mathews D, Edwards DA. Involvement of the ventromedial and anterior hypothalamic nuclei in the hormonal induction of receptivity in the female rat. *Physiol Behav.* 1977;19(2):319-26.
- Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J. Hypophysogonadal function in humans during the first year of life. 1. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest.* 1974;53(3):819-28.
- Bidlingmaier F, Strom TM, Dörr HG, Eisenmenger W, Knorr D. Estrone and estradiol concentrations in human ovaries, testes, and adrenals during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(5):862-7.
- Phoenix CH. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Horm Behav.* 2009;55(5):566.
- Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology.* 1959;65(3):369-82.

26. Dela Cruz C, Pereira OC. Prenatal testosterone supplementation alters puberty onset, aggressive behavior, and partner preference in adult male rats. *J Physiol Sci.* 2012;62(2): 123-31.
27. Pasterski VL, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child Dev.* 2005;76(1): 264-78.
28. Fagot BI. Teachers' reinforcement of sex-preferred behaviors in dutch preschools. *Psychol Rep.* 1977;41(3 pt 2):1249-50.
29. Martin CL, Ruble DN, Szkrybalo J. Cognitive theories of early gender development. *Psychol Bull.* 2002;128(6):903-33.
30. Bussey K, Bandura A. Social cognitive theory of gender development and differentiation. *Psychol Rev.* 1999;106(4):676-713.
31. Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci.* 2010;14(10):448-56.