

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIELA NEUBERT DA SILVA

DIFERENCIAÇÃO SEXUAL CEREBRAL E EXPOSIÇÃO A DESREGULADORES
ENDÓCRINOS

CURITIBA

2016

GABRIELA NEUBERT DA SILVA

DIFERENCIAÇÃO SEXUAL CEREBRAL E EXPOSIÇÃO A DESREGULADORES
ENDÓCRINOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada à banca avaliadora como
requisito parcial para a conclusão do Curso
de Biomedicina, Setor de Ciências
Biológicas, Universidade Federal do Paraná

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter

CURITIBA

2016

Dedico este trabalho à minha grande amiga, Luiza Almeida Kato. Todas as minhas conquistas são dela também.

Agradeço muito aos meus pais, por todo incentivo e suporte que me deram ao longo da minha vida. À minha avó, por estar sempre presente, me apoiando. Aos meus colegas e amigos, que estiveram me dando forças nesse ano difícil. Ao meu professor orientador, que dedicou um pouco do seu tempo para mim, permitindo a construção desse trabalho.

RESUMO

As diferenças entre gêneros são bem evidentes, desde as características periféricas, como o timbre da voz, até, principalmente, o comportamento sexual. Isso ocorre devido ao dimorfismo sexual que há em determinadas regiões cerebrais responsáveis pela regulação desse comportamento, principalmente em áreas hipotalâmicas. Sabe-se, ainda, que esse dimorfismo é decorrente do ambiente hormonal intra-uterino, o qual é diferente entre fetos masculinos e femininos. Os hormônios irão atuar no cérebro em desenvolvimento, masculinizando ou feminilizando determinadas estruturas sensíveis, as quais contenham receptores esteroidais sexuais. O intuito desse estudo é descrever as áreas cerebrais sexualmente dimórficas, avaliando, posteriormente, se a exposição intra-uterina a substâncias com atividade hormonal, chamadas de desreguladores endócrinos, pode afetar esse dimorfismo. Para isso, foram utilizadas literaturas biomédicas e banco de dados. As diferenças sexuais cerebrais são bem estabelecidas em modelos animais, uma vez que pode-se testar diferentes situações em períodos específicos do desenvolvimento cerebral. Em humanos, entretanto, estudos acerca desse assunto tem tido um progresso mais lento. Sabe-se, porém, que algumas estruturas como o núcleo sexualmente dimórfico da área pré-óptica (SDN-POA) e alguns núcleos amigdaloides são dimórficas e existem alguns estudos correlacionando a alteração dessas regiões com a orientação sexual e a identidade de gênero. Além disso, estudos em roedores mostraram que alguns desreguladores endócrinos são capazes de alterar núcleos cerebrais dimórficos, ocasionando futuros problemas na diferenciação sexual, além de alterações em comportamentos sexuais. Em humanos correlacionou-se a exposição a esses químicos durante a gestação a problemas na morfologia da diferenciação sexual, como criptorquidismo e hipospádia. Ainda, alguns estudos mostraram que em homossexuais a taxa de exposição pré-natal a determinados desreguladores endócrinos foi maior do que em heterossexuais, sugerindo uma possível correlação. Deve-se, portanto, realizar mais estudos acerca de diversas substâncias, a fim de determinar se são desreguladores endócrinos e, portanto, se devem ser evitadas por mulheres durante a gestação e lactação, períodos críticos para o desenvolvimento cerebral do feto.

Palavras-chave: Dimorfismo sexual cerebral. Hormônios. Desreguladores endócrinos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	7
2.1. <i>Objetivo Geral</i>	7
2.2. <i>Objetivos Específicos</i>	7
3. MATERIAL E MÉTODOS	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
4.1. Fisiologia da Gestação	9
4.2. Fisiologia Endócrina	13
4.2.1. <i>Hormônios Esteroides Sexuais</i>	13
4.2.2. <i>Hormônios Sexuais Masculinos</i>	15
4.2.3. <i>Hormônios Sexuais Femininos</i>	15
4.3. Fisiologia da Diferenciação Sexual	17
4.3.1. <i>Sexo Genético</i>	18
4.3.2. <i>Sexo Gonadal</i>	19
4.3.3. <i>Sexo Fenotípico</i>	19
4.4. Estudos de diferenciação sexual cerebral	22
4.4.1. <i>Estudos em roedores</i>	22
4.4.2. <i>Estudos em humanos</i>	32
4.5. Possíveis Interferentes da Diferenciação Sexual Cerebral	42
4.6. Exemplos de Interferentes com atividade estrogênica	44
4.6.1. <i>Bisfenol A (BPA)</i>	45
4.6.2. <i>Soja</i>	46
4.6.3. <i>Fluoxetina</i>	48
4.7. Exemplos de Interferentes com atividade antiandrogênica	49
4.7.1. <i>Ftalatos</i>	49
4.7.2. <i>Barbitúricos</i>	51
4.7.3. <i>Nicotina</i>	52
4.7.4. <i>Estresse Maternal</i>	52
4.7.5. <i>Paracetamol</i>	53
5. CONCLUSÕES	54
6. REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

A diferença entre gêneros perifericamente é muito visível: os órgãos sexuais, o timbre da voz, a distribuição de gordura corporal, a quantidade de massa muscular... O comportamento sexual também é notoriamente diferente entre os sexos. Uma vez que esse comportamento sexual é regulado por certas áreas cerebrais, surgiram pesquisas com o intuito de descobrir se o cérebro é um órgão sexualmente dimórfico, ou seja, se há diferenças anatômicas e, conseqüentemente, fisiológicas entre o cérebro masculino e o feminino. No final da década de 50 essa área ganhou grande notoriedade, tendo grandes avanços desde então. Com isso, tornaram-se evidentes as diferenças sexuais presentes em determinadas áreas cerebrais, principalmente em regiões hipotalâmicas, responsáveis pela regulação do comportamento sexual. Essas diferenças anatômicas são principalmente decorrentes de diferenças hormonais entre fetos masculinos e femininos durante um período crítico do desenvolvimento cerebral (DAMIANI *et al*, 2005).

A fisiologia da diferenciação sexual pode ser dividida em etapas. Primeiramente, há a determinação do sexo genético pelos cromossomos sexuais (XX em mulheres e XY em homens), durante a fecundação. Esses cromossomos contêm genes que ajudarão na definição do sexo gonadal, o qual é definido entre a 6ª e 9ª semana intrauterina, pela presença da gônada feminina, o ovário, ou da masculina, o testículo. Posteriormente, em decorrência da produção hormonal originada nas gônadas, há a definição do sexo fenotípico, dado pelas características físicas do trato genital interno e da genitália externa (CONSTANZO, 2011). Nesse período, a gônada masculina começa a produzir testosterona, enquanto que a feminina não produz hormônio. Portanto, presença de testosterona irá masculinizar o feto, enquanto que sua ausência garantirá sua feminilização. Além de ser crítica durante o processo de diferenciação sexual, a presença desse hormônio também é importante durante a formação do sistema nervoso, o que garantirá diferenças no comportamento sexual entre os gêneros (BREEDLOVE, 1992).

Dentro dessa perspectiva, diversas substâncias podem interferir nesse processo. Com o progresso dos estudos acerca das ações dos desreguladores endócrinos, principalmente na diferenciação sexual, tem-se discutido e demonstrado que essas substâncias (como plastificantes, pesticidas e até mesmo alguns fármacos)

são suspeitas de modificarem, tanto em roedores quanto em humanos, a anatomia e, por conseguinte, a fisiologia de estruturas cerebrais responsáveis pelo comportamento sexual.

Com base nisso, surgem alguns questionamentos: É possível que essa exposição tenha relação com o aparente aumento da população homossexual? A sexualidade, além de ser uma opção, pode ser uma característica biológica?

Assim, esse trabalho tem como principal objetivo revisar a fisiologia da gestação, bem como a fisiologia endócrina, avaliando se substâncias com atividade endócrina têm o potencial de afetar o desenvolvimento normal de estruturas cerebrais sexualmente dimórficas que são responsáveis pelo comportamento típico masculino e feminino.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Esse estudo tem como objetivo pesquisar quais substâncias podem interferir na diferenciação sexual cerebral, causando uma possível alteração no padrão de identidade sexual do indivíduo.

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Entender como se dá o processo gestacional, estudando a fisiologia endócrina, dando enfoque ao período de formação do sistema nervoso central;
- ✓ Averiguar quais áreas cerebrais possuem dimorfismo sexual;
- ✓ Pesquisar substâncias que, se ingeridas por gestantes em um período crítico, podem alterar o processo de diferenciação sexual cerebral do feto.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica, na qual foram levantadas informações sobre a fisiologia gestacional e endócrina, o processo de diferenciação sexual cerebral e as substâncias que podem interferir nesse processo. Para isso, foram utilizadas literaturas biomédicas e banco de dados como PubMed, SciELO e ScienceDirect. Essas buscas abrangeram artigos de todos os anos, cujas palavras chave foram: gestação, lactação, diferenciação sexual cerebral, dimorfismo sexual, pesticidas, desreguladores endócrinos, entre outros.

Ao longo do trabalho, abordaram-se os seguintes tópicos: fisiologia da gestação, fisiologia endócrina, fisiologia da diferenciação sexual, estudos evidenciando a diferenciação sexual cerebral e, por último, possíveis interferentes da diferenciação sexual cerebral, entre eles os pesticidas, alguns medicamentos, o estresse gestacional e alguns contaminantes ambientais.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Fisiologia da Gestação

A gestação ocorre em decorrência da fecundação, ou seja, da fusão do gameta feminino, o oócito, com o gameta masculino, o espermatozoide. Esses gametas são decorrentes de um processo chamado gametogênese, os quais se derivam das células germinativas primordiais. Essas últimas se formam durante a 2ª semana de gestação, no epiblasto, e chegam às gônadas em desenvolvimento na 5ª semana (SADLER, 2005).

Em um indivíduo geneticamente feminino, as células germinativas primordiais sofrem divisões mitóticas após chegarem à gônada, transformando-se em oogônia (também chamada de ovogônia). Parte dessas oogônias interrompe sua divisão na prófase da meiose I, dando origem aos oócitos primários. Alguns desses oócitos primários são envoltos por uma camada de células epiteliais achatadas (células da granulosa), constituindo um folículo primordial (SADLER, 2005; GUYTON e HALL, 2011). Perto do nascimento, todos os oócitos primários iniciam a prófase da meiose I, entretanto não prosseguem até a metáfase, permanecendo no estágio de diplóteno, na prófase da primeira divisão meiótica até o início da puberdade (SADLER, 2005). Na puberdade, com o aumento do GnRH pelo hipotálamo, estimulando a produção de FSH e LH (ambos hipofisários), os quais estimularão a produção de estrogênio e progesterona (ambos ovarianos), há estímulo para a ovulação (GUYTON e HALL, 2011). A cada mês apenas um dos quinze a vinte folículos primordiais que sofreram maturação consegue completar essa maturidade, transformando-se em folículo secundário maduro. Com o aumento da produção de LH, esse folículo secundário maduro finalmente completa a primeira divisão meiótica, gerando duas células-filhas de tamanhos diferentes. A maior delas, a qual recebe a maior parte do citoplasma, é o oócito secundário. Esse oócito inicia a meiose II um pouco antes da ovulação (processo de extrusão do oócito secundário de dentro do folículo), entretanto essa divisão só é completada caso haja fertilização. Caso contrário, o oócito secundário permanece na metáfase da meiose II e se degenera cerca de um dia após a ovulação (SADLER, 2005). Esse processo de oogênese está ilustrado na Figura 1.

No sexo genético masculino, as células germinativas primordiais são circundadas por células de sustentação ou células de Sertoli, as quais se originam do epitélio de superfície da gônada (SADLER, 2005). O processo de gametogênese ocorre imediatamente antes do início da puberdade, na qual as células germinativas primordiais originam as espermatogônias (CONSTANZO, 2011). Essas últimas sofrem divisões mitóticas, transformando-se em espermatócitos primários. Por sua vez, os espermatócitos primários sofrem uma meiose I prolongada (permanecem 22 dias na prófase), originando o espermatócito secundário. Por último, ocorre a segunda divisão meiótica, a qual dará origem às espermatídes (SADLER, 2005). A transformação de espermatíde em espermatozoide é chamada de espermiogênese e se deve à formação do acrossomo (o qual contém enzimas que ajudam na degradação do oócito secundário), à condensação do núcleo, ao desenvolvimento do flagelo e à perda de grande parte do citoplasma (CONSTANZO, 2011). Durante todo esse processo (Figura 1), a citocinese é incompleta e, conseqüentemente, as células germinativas se mantêm unidas pelo citoplasma e pelas células de Sertoli. Essa última, portanto, sustenta e protege aquelas, participando também da nutrição e liberação dos espermatozoides maduros (SADLER, 2005).

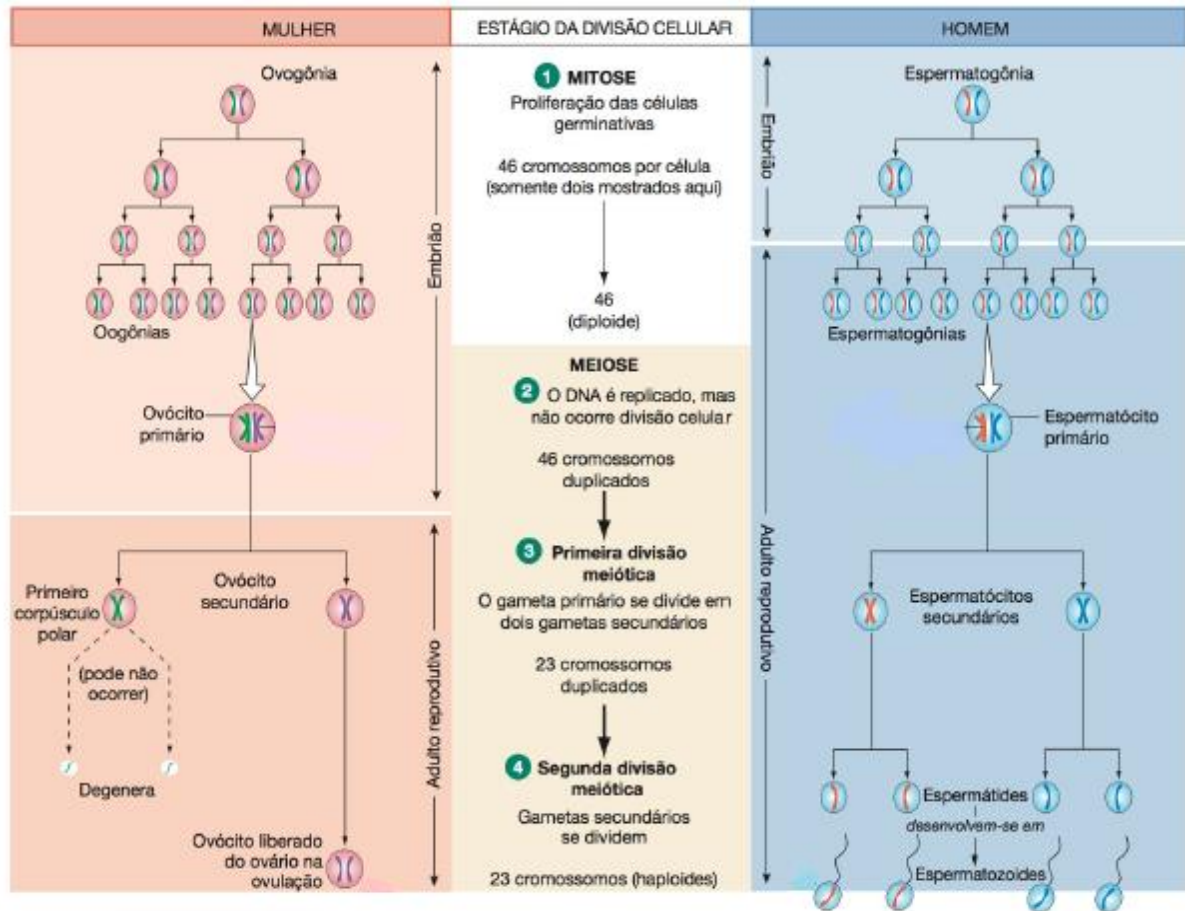


FIGURA 1 - PROCESSO DE GAMETOGÊNESE FEMININA E MASCULINA

FONTE: adaptado de SILVERTHORN (2010)

Para que possa ocorrer o processo de fertilização, os espermatozoides devem sofrer capacitação e reação acrossômica, ambos os processos no trato reprodutivo feminino. O primeiro é caracterizado por interações epiteliais entre a mucosa da tuba uterina e o espermatozoide, o que garante a remoção de uma capa glicoproteica que recobre o acrossomo deste. O segundo consiste na liberação de enzimas pelo acrossomo, estimulada pelo contato do espermatozoide com a zona pelúcida (camada glicoproteica ao redor do oócito), o que permite a penetração daquele nesse (SADLER, 2005).

Após a fertilização, na tuba uterina, o oócito secundário finalmente finaliza a meiose II. O espermatozoide também passa por algumas alterações, possibilitando a formação do ovo fertilizado. Esse ovo é transportado para o útero, onde se implantará no endométrio e permanecerá o resto da gestação. Essa permanência do ovo no útero

é garantida pela gonadotropina coriônica humana (HCG), hormônio secretado pelo próprio embrião, cuja função é impedir a involução do corpo lúteo (folículo remanescente). Com o corpo lúteo intacto e crescendo, o mesmo será capaz de secretar hormônios sexuais como progesterona e estrogênio, os quais irão fazer com que o endométrio continue a crescer, impedindo a menstruação. (GUYTON e HALL, 2011). A produção desses hormônios também é feita pela placenta e seus níveis durante a gravidez estão sendo expressos na Figura 2.

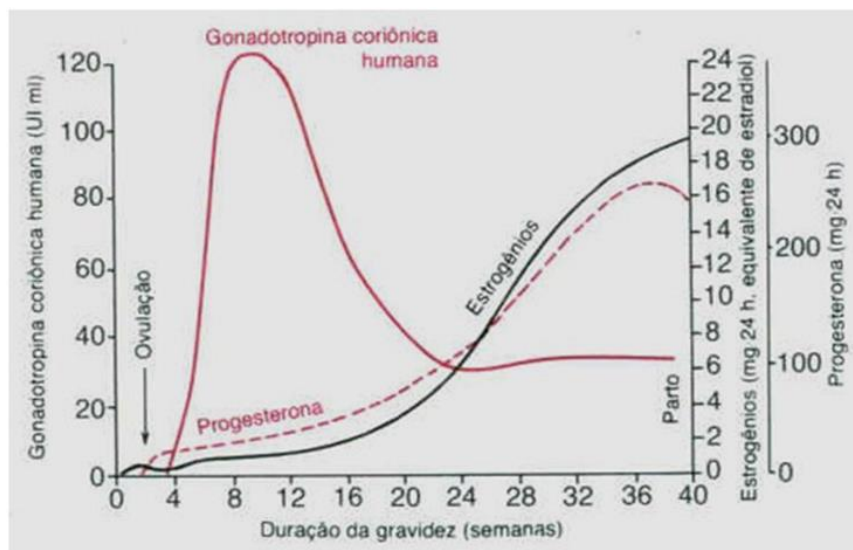


FIGURA 2 – NÍVEIS HORMONAIS DURANTE A GESTAÇÃO

FONTE: adaptado de GUYTON e HALL (2011)

Da 3^a a 8^a semana intrauterina ocorre a organogênese, isto é, o início da formação de tecidos e órgãos. Esse período é chamado de embrionário (MOORE, 2008). Dentre os órgãos está a placenta (constituída de uma porção fetal, derivada do saco coriônico, e de uma porção materna, provinda do endométrio), importante para o transporte de nutrientes e gases entre a mãe e o feto, garantindo a nutrição, a respiração e a excreção desse último, além de proteção e produção de hormônios (LINZER e FISHER, 1999).

Já a partir da 9^a semana intrauterina há a maturação desses tecidos e órgãos, acompanhado de um rápido crescimento do corpo. Esse período é conhecido como fetal. É por volta da 12^a semana que se dá o desenvolvimento da genitália externa e, portanto, a partir de aí é possível fazer a identificação do sexo por meio do ultrassom.

A mãe consegue perceber os movimentos do feto mais ou menos na 20ª semana. Na 24ª semana praticamente todos os órgãos estão diferenciados, com exceção do sistema respiratório e do sistema nervoso (SADLER, 2005).

4.2. Fisiologia Endócrina

4.2.1. Hormônios Esteroides Sexuais

O estradiol, a progesterona e a testosterona são hormônios esteroides sexuais derivados do colesterol (SILVERTHORN, 2010) e, por isso, possuem estruturas químicas muito semelhantes. Sua síntese se origina da oxidação de carbonos adjacentes, a qual requer o citocromo P-450 mitocondrial como transportador de elétrons. Essas reações formam a pregnolona, precursora da progesterona, a qual dará origem à testosterona. O estradiol surge desse último hormônio, como mostrado na Figura 3 (NELSON e COX, 2011). A produção desses hormônios ocorre pelo estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HPG), o qual começa a ocorrer na adolescência (Figura 4).

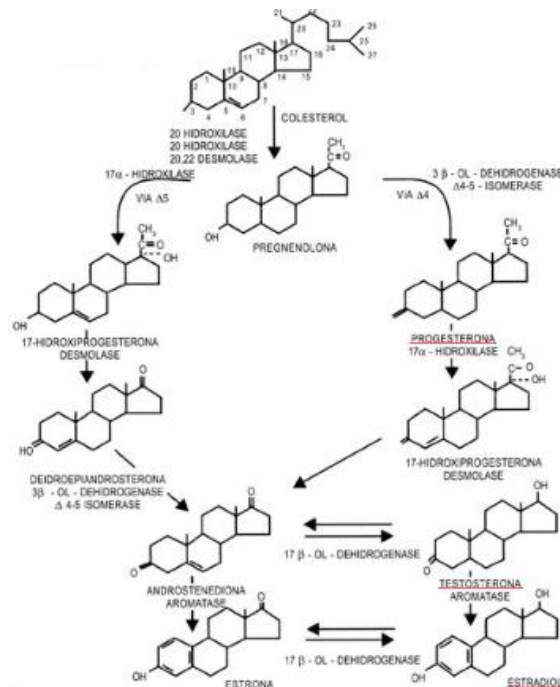


FIGURA 3 – FORMAÇÃO DOS HORMÔNIOS SEXUAIS

FONTE: Adaptado de NAUFAL (2013)

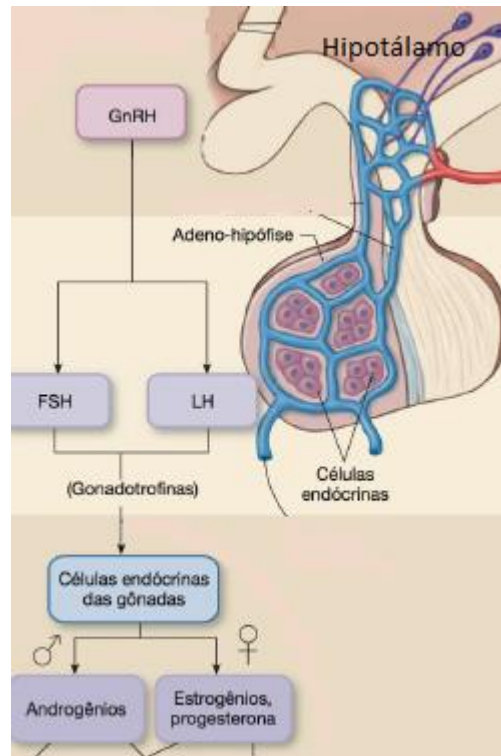


FIGURA 4 - PRODUÇÃO DE HORMÔNIOS SEXUAIS MASCULINOS E FEMININOS PELO EIXO HPG

FONTE: adaptado de SILVERTHORN (2010)

Os hormônios citados acima são hidrofóbicos, e, portanto, não são solúveis no plasma, necessitando de proteínas carreadoras específicas quando se encontram na circulação. Por outro lado, possuem facilidade em atravessar as membranas celulares (SILVERTHORN, 2010; NELSON e COX, 2011). Portanto, nas células-alvo, os mesmos se difundem e se ligam com receptores intracelulares, os quais mudam de conformação e, por isso, conseguem interagir com determinadas sequências regulatórias do DNA, alterando a expressão gênica. Esse efeito, chamado de genômico, leva horas a dias para se fazer notável (NELSON E COX, 2011).

4.2.2. Hormônios Sexuais Masculinos

A testosterona é secretada pelas células de Leydig, as quais representam cerca de 20% da massa dos testículos adultos. Essas células são pouco numerosas na infância, período em que os níveis de testosterona são baixos, entretanto, ocupam um grande volume do testículo em recém-nascidos e adultos, fases de alta produção de testosterona (GUYTON e HALL, 2011). Grande parte dessa testosterona secretada é convertida, pela enzima 5α -redutase, nos tecidos-alvos dos homens, em diidrotestosterona (DHT) (Figura 3). Ou seja, em determinados tecidos, como a próstata e o epidídimo é a DHT o androgênio ativo e, portanto, a responsável pelas ações da testosterona.

Para causar seus efeitos, a testosterona deve se dissociar de sua proteína carreadora no plasma e se difundir na célula, onde encontrará seu receptor intracelular, o receptor de androgênio (AR). A ligação testosterona-AR possui uma alta afinidade, proporcionando uma dissociação lenta, o que permite uma mudança conformacional do AR, garantindo proteção contra enzimas proteolíticas do interior celular, promovendo, portanto, a chegada da testosterona no núcleo. Uma vez lá, o complexo testosterona-AR se liga em sequências regulatórias do DNA, ativando a transcrição de genes (BOARETO *et al*, 2009). Os hormônios androgênicos também podem ativar respostas não genômicas, as quais independem da ativação gênica e, portanto, são mais rápidas. Esse tipo de efeito ativa cascatas de sinalização, as quais modulam o cálcio intracelular (HEINLEIN e CHANG, 2002).

4.2.3. Hormônios Sexuais Femininos

O estradiol e a progesterona são sintetizados pelos folículos ovarianos, em uma ação conjunta das células da granulosa e das células da teca. O primeiro segue a mesma via da formação da testosterona, a qual sofre a ação da enzima aromatase (como demonstrado na Figura 3), presente nas células da granulosa, transformando-se em 17β -estradiol. Já a última é formada diretamente da pregnolona, pela enzima 3β -hidroxiesteroide desidrogenase (CONSTANZO, 2011).

Existem dois tipos de receptores estrogênicos clássicos (ER): o ER α e o ER β , os quais se diferem nas extremidades N-terminal (domínio transativacional, o qual interage com o complexo transcricional) e C-terminal (domínio de ligação, o qual está envolvido com a dimerização do receptor e com a ligação ao DNA), entretanto ligam os agonistas e antagonistas de uma maneira muito semelhante (KUIPER *et al*, 1998). Também se diferem quanto a sua distribuição. O ER α está mais presente no útero, no ovário, no testículo, no epidídimo, na hipófise, no rim e na adrenal. Já o ER β é encontrado em maior quantidade na próstata, no testículo, no ovário, no útero, no cérebro, no pulmão e na bexiga (KUIPER *et al*, 1997). No cérebro, ambos são encontrados em regiões envolvidas com a reprodução (KUDWA *et al*, 2006).

Tanto o ER α quanto o ER β são proteínas citosólicas de ligação, ou seja, são receptores intracelulares. Do mesmo modo que ocorre com os androgênios, os estrogênios se ligam ao seu receptor, mudam sua conformação, o que permite com que o complexo estrogênio-ER se ligue com a cromatina, alterando a expressão gênica (KUIPER *et al*, 1997). Entretanto, além dos efeitos genômicos, o estrogênio também possui efeitos não genômicos (ações mais rápidas). Esse tipo de resposta é mediada por sítios de reconhecimento na membrana plasmática (KUIPER *et al*, 1998; BOARETO *et al*, 2009), ou seja, um receptor estrogênico não clássico, também chamado de receptor estrogênico acoplado a proteína G (GPER) (SCALING *et al*, 2014).

O estrogênio influencia diversos processos fisiológicos, dentre eles o crescimento, a diferenciação e o funcionamento de órgãos do sistema reprodutivo, como as glândulas mamárias, o útero, a vagina, o ovário, o testículo, o epidídimo e a próstata. Ainda, exerce um papel importante na manutenção óssea, além de causar efeitos protetores no sistema cardiovascular. Também atua na atividade e na conectividade do sistema nervoso central, modulando parâmetros importantes para a reprodução, como o comportamento, o humor, a atividade locomotora e a produção e a liberação de gonadotropina. Em algumas espécies, como em roedores, o estrogênio é conhecido por masculinizar o cérebro (KUIPER *et al*, 1998). Entretanto, em primatas a conversão de androgênios a estrogênio parece não ser essencial para a total masculinização cerebral (THORNTON *et al.*, 2009).

A transformação de testosterona em estradiol pela aromatase ocorre nos roedores também. Essa enzima está presente em grandes quantidades no cérebro dos machos quando a produção de androgênio é iniciada pelos testículos, principalmente em áreas sexualmente dimórficas como o hipotálamo (LENZ *et al*, 2012). A ação do estradiol no período pré-natal garante os efeitos organizacionais, isto é, permite tanto o mecanismo de masculinização (desenvolvimento de comportamentos sexuais tipicamente masculinos) como o de defeminização (supressão de comportamentos tipicamente femininos). Isso, combinado com a produção adequada de testosterona durante o início da fase adulta, reforçará essa circuitaria cerebral (efeito ativacional), garantindo que os ratos desenvolvam um comportamento sexualmente masculino quando adultos, como mostrado na Figura 5 (BAKKER e BAUM, 2013). Já nas fêmeas, além de não haver a produção de testosterona, o estradiol produzido pela placenta se liga com uma proteína produzida pelo fígado do feto, a α -fetoproteína, a qual protegerá seu cérebro da masculinização. A α -fetoproteína impede também que o estrógeno materno chegue ao cérebro em desenvolvimento do feto (BAKKER e BAUM, 2013).

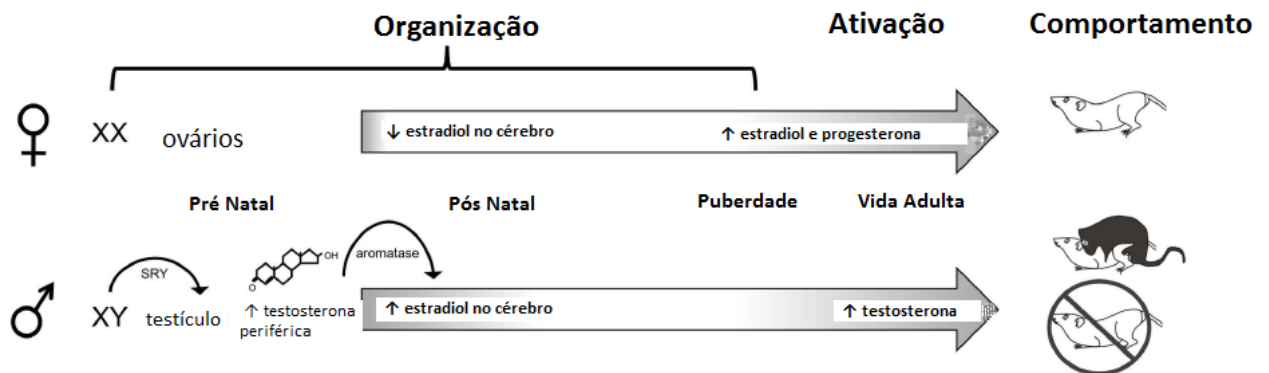


FIGURA 5 - MASCULINIZAÇÃO CEREBRAL OCACIONADA PELO ESTRADIOL

FONTE: adaptado de LENZ *et al* (2012)

4.3. Fisiologia da Diferenciação Sexual

A diferenciação sexual pode ser dividida em três fases: o sexo genético, o sexo gonadal e o sexo fenotípico ou genital.

4.3.1. Sexo Genético

O primeiro, o sexo genético, é definido pelos cromossomos sexuais, XX em mulheres e XY em homens (CONSTANZO, 2011). O cromossomo Y contém o gene SRY, o qual transcreve um fator proteico chamado de fator determinante testicular (TDF). O TDF inicia a diferenciação para a gônada masculina, o testículo (BERNE, 2004). Essa diferenciação é devida, provavelmente, à ativação da diferenciação das células de Sertoli (MELLO *et al*, 2005). O gene SRY, portanto, é essencial para a masculinização, porém não é suficiente para o sexo masculino (BERNE, 2004), uma vez que outros fatores estão envolvidos na formação do sexo final. Além do SRY, outros genes parecem ser importantes para a determinação do sexo gonadal masculino, como o SOX-9 e o FTZF1, genes autossômicos expressos nas gônadas bipotenciais (MELLO *et al*, 2005). O primeiro é necessário para a diferenciação das células de Sertoli, sendo que sua ausência resulta em um indivíduo fenotipicamente feminino (EL SHERBINY, 2013). O último codifica o receptor SF-1, o qual atua na formação da gônada indiferenciada, na regulação da produção de hormônio antimulleriano pelas células de Sertoli e na regulação de diversos outros hormônios nas células de Leydig (LUO *et al*, 1994; ACHERMANN *et al*, 1999). Já o segundo cromossomo X feminino, nas células somáticas, expressa o gene Xist, o qual inativa-o (MCCARTHY e ARNOLD, 2011). A expressão desse gene em homens é muito baixa (DEWING *et al*, 2003). Portanto, o segundo cromossomo X feminino é ativo somente em células germinativas, ou seja, a formação de uma gônada feminina depende dos dois cromossomos X e da ausência do cromossomo Y (BERNE, 2004). Então, ao contrário do que se pensava, não é somente a ausência do cromossomo Y e, por conseguinte, do gene SRY que originará a gônada feminina.

Existem outros genes que parecem estar relacionados com a diferenciação sexual feminina, como o gene WNT4, por exemplo, o qual é importante na formação dos ductos de Muller e na supressão da formação de androgênios em fêmeas (BIASON-LAUBER *et al*, 2004). O gene DAX-1, assim como o WNT4, é hipoexpresso nas gônadas masculinas em desenvolvimento, porém sua expressão persiste no ovário em desenvolvimento, contribuindo para sua formação e impedindo a formação de um testículo (JORDAN *et al*, 2001). Outros genes já foram estudados e descobriu-se que cerca de 50 genes são expressos de maneira diferente em homens e mulheres,

podendo ter relação com a diferenciação sexual (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009). Além disso, caso haja alguma anormalidade na meiose ou mitose, produzindo-se um cariótipo XO, o fenótipo poderá ser feminino, porém as gônadas serão defeituosas (BERNE, 2004). Os cromossomos normalmente definem o sexo gonadal (CONSTANZO, 2011), mas não necessariamente o sexo final.

4.3.2. Sexo Gonadal

O sexo gonadal é determinado pela presença das gônadas femininas ou masculinas, ou seja, os ovários ou os testículos, respectivamente. Por volta das cinco primeiras semanas intrauterinas essas gônadas são bipotenciais, isto é, indiferenciadas (CONSTANZO, 2011). As gônadas indiferenciadas consistem no epitélio celômico (o qual poderá se transformar em células da granulosa, feminina, ou em células de Sertoli, masculina), nas células estromais mesenquimais (precursoras das células da Teca, femininas, ou das células de Leydig, masculinas) e nas células germinativas (BERNE, 2004). No sexo genético masculino as gônadas se diferenciam por volta da 6ª e 7ª semana intrauterina. A gônada feminina, por outro lado, se diferencia a partir da 9ª semana somente (CONSTANZO, 2011). Pode-se ver essa diferenciação da gônada bipotencial na Figura 6.

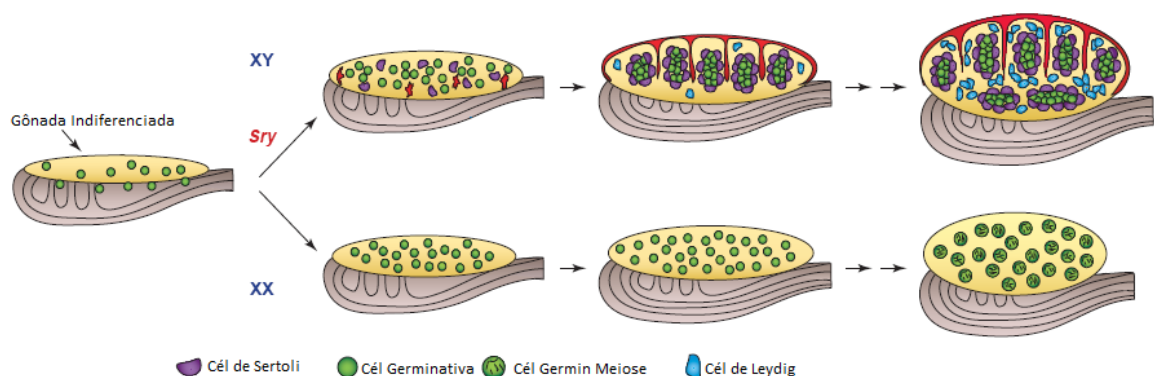


FIGURA 6 – GÔNADA BIPOTENCIAL SE DIFERENCIANDO

FONTE: adaptado de ROSS e CAPEL (2005)

4.3.3. Sexo Fenotípico

O último, o sexo fenotípico, se dá pelas características físicas do trato genital interno e da genitália externa (tuba uterina, útero, clitóris, grandes e pequenos lábios e vagina nas mulheres; próstata, vesícula seminal, canal deferente, epidídimo, escroto e pênis nos homens). Essas diferenças físicas dependem da produção hormonal, originada normalmente das gônadas: o testículo secreta testosterona (produzida pelas células de Leydig) e hormônio antimulleriano (produzido pelas células de Sertoli). A testosterona promove o crescimento e a diferenciação dos ductos de Wolff em epidídimo, canal deferente, vesícula seminal e ductos ejaculatórios. Já o hormônio antimulleriano causa a atrofia dos ductos de Muller, os quais originariam o trato genital feminino (BERNE, 2004; CONTANZO, 2011). Ao contrário, o ovário não secreta testosterona, hormônio antimulleriano e nem qualquer hormônio sexual feminino no período pré-natal. Na ausência desses hormônios, não há a diferenciação dos ductos de Wolff e nem a supressão da diferenciação dos ductos de Muller. Sendo assim, os ductos de Muller se transformam em tuba uterina, útero e o terço superior da vagina (CONSTANZO, 2011). Percebe-se que a presença de estradiol não é requerida para a diferenciação dos ductos de Muller, no período de desenvolvimento fetal, entretanto faz com que a genitália externa feminina (clitóris, pequenos e grandes lábios e os dois terços inferiores da vagina) cresça até seu tamanho normal durante a puberdade (BERNE, 2004; CONTANZO, 2011). Entretanto, como visto anteriormente, para a formação do sexo fenotípico, além da ação hormonal, alguns genes também parecem ser essenciais nessa etapa (MCCARTHY e ARNOLD, 2011).

Pode-se afirmar, com isso, que inicialmente todos os fetos são femininos, independente do sexo genético e do sexo gonadal, isto é, o padrão feminino é o padrão neutro. É na presença ou ausência de testosterona, por volta da 7ª a 8ª semana de vida intrauterina, que o sexo fenotípico será definido e, portanto, o feto se diferenciará para masculino ou permanecerá feminino (DAMIANI *et al*, 2005). A presença desse hormônio, então, é importante tanto para o desenvolvimento do corpo, quanto do sistema nervoso e do comportamento sexual (BREEDLOVE, 1992).

Pode-se perceber, entretanto, que o sexo gonadal não necessariamente irá determinar o sexo fenotípico. Se um feto com gônada feminina for exposto, em períodos críticos de seu desenvolvimento uterino, a altos níveis de androgênios, por exemplo, seu sexo fenotípico pode se tornar masculino (CONSTANZO, 2011). O mesmo pode ocorrer com o sexo gonadal masculino, se forem insensíveis a

andrógenos (receptores não respondem): apesar das altas concentrações de testosterona circulantes, sua identidade permanece feminina (BERNE, 2004). Um estudo realizado por De Vries e colaboradores (2002) nos quais foram utilizados ratos cujo gene SRY foram retirados do cromossomo Y, demonstrou que os hormônios sexuais esteroidais são responsáveis pela diferença sexual cerebral em áreas reprodutivas e comportamentais, entretanto, o sexo genético molda as diferenças na agressividade, na nocicepção, na formação de hábitos e no aparecimento de certas doenças autoimunes. No mesmo ano, Carruth e outros pesquisadores utilizaram o modelo *four core genotypes* (FCG), cujos camundongos possuíam sexos genéticos independentes das gônadas (em um grupo foi retirado o gene SRY do cromossomo Y e, por isso, esses animais possuíam ovários, e em outro grupo, além de se retirar o gene SRY do cromossomo Y, foi adicionado um gene transgênico SRY nos cromossomos autossomos, sendo esses animais fenotipicamente machos) e perceberam que em animais XY sem o gene SRY a expressão de tirosina hidroxilase (percursor de dopamina) era maior se comparado aos animais XX, ao passo que não houve nenhuma diferença significativa entre animais XY sem o gene SRY e XY com o SRY transgênico. Ou seja, a alteração na expressão de tirosina hidroxilase, e, posteriormente, na quantidade de dopamina liberada no cérebro, está relacionada com os genes, e não com a produção de hormônio pelas gônadas (CARRUTH *et al*, 2002). Percebe-se, assim, que tanto o sexo genético quanto o gonadal são importantes para a formação do sexo final. Entretanto, a identidade psicológica sexual, a qual irá influenciar no comportamento sexual, se dá pela combinação de outros diversos fatores (BERNE, 2004). Assim, a identidade de gênero e a orientação sexual, ambas determinadas pelo cérebro, um dos últimos órgãos a ser formado, são independentes do sexo gonadal, o qual é determinado logo nos primeiros meses de gestação (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009).

É evidente que o comportamento sexual é diferente entre os gêneros. Com o intuito de explicar essa diferença, uma questão tem sido levantada: será que o cérebro é um órgão sexualmente dimórfico? Isto é, será que há diferenças anatômicas e, conseqüentemente, fisiológicas, entre um cérebro masculino e um feminino? Essa hipótese é totalmente plausível se se considerar que diferentes áreas do cérebro regulam estruturas corporais exclusivas de cada gênero (DAMIANI *et al*, 2005).

4.4. Estudos de diferenciação sexual cerebral

4.4.1. Estudos em roedores

O primeiro experimento que deu suporte a essa teoria foi realizado em 1959, por Phoenix e colaboradores. Esses pesquisadores correlacionaram hormônios esteroides com dimorfismo sexual cerebral e, por conseguinte, com diferenças no comportamento sexual. Isso foi comprovado através da exposição intrauterina de testosterona a porcos da Índia fêmeas. Essas mesmas fêmeas, em idade sexualmente ativa, não eram receptivas aos machos (BREEDLOVE, 1992 apud PHOENIX *et al*, 1959). Gorski, em 1963, dando continuidade a essa linha de pesquisa, castrou ratos e fez administração de testosterona em ratas, ambos em período neonatal. Ele observou que aqueles tinham comportamentos femininos, já essas passaram a se comportar de maneira masculina (DAMIANI *et al*, 2005 apud GORSKI, 1963). Além disso, Gorski e colaboradores (1978), analisando o sistema nervoso central dos ratos, percebeu que determinada área do hipotálamo, nomeada de núcleo sexualmente dimórfico, situado na área pré-óptica (SDN-POA), era cerca de 5 vezes maior em machos se comparado a fêmeas (Figura 7). Esse núcleo poderia estar relacionado com a diferença do comportamento sexual entre ambos os sexos. (BREEDLOVE, 1992; DAMIANI *et al*, 2005). Ao manipular os níveis de testosterona logo antes ou após o nascimento, Jacobson e colaboradores (1981) observaram que o SDN-POA alterava de volume, o qual estava diretamente relacionado com o comportamento sexual do animal. Esse período crítico, sensível à modificação nos níveis de testosterona, ocorre simultaneamente à neurogênese no SDN-POA. Portanto, sugere-se que os androgênios possam aumentar a neurogênese dessa região (BREEDLOVE, 1992).

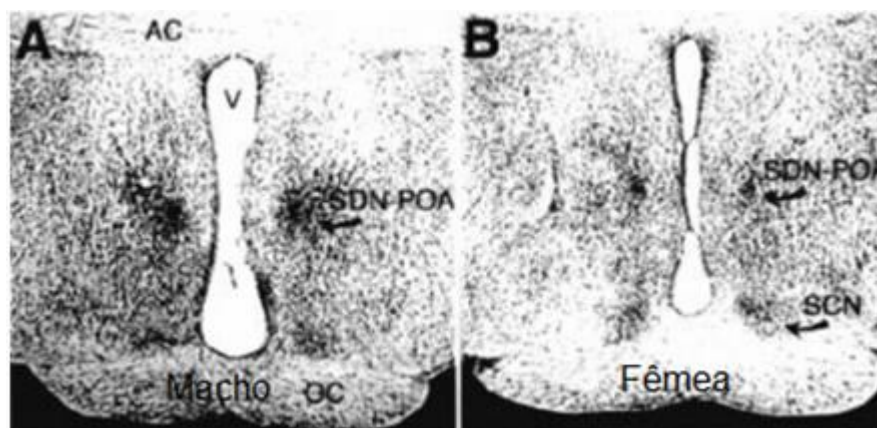


FIGURA 7 - SDN-POA DE A) RATOS MACHOS; B) RATOS FÊMEAS

FONTE: adaptado de GORSKI e LOMBROSO (1999)

Metabólitos estrogênicos da testosterona também têm efeito na morfologia do SDN-POA, uma vez que ratos que tinham problemas nos receptores androgênicos, mas não nos estrogênicos, continham um SDN-POA maior (masculinizado). Arendash e Gorski (1983) lesaram a SDN-POA de ratos e constataram uma diminuição exacerbada do comportamento sexual. Essa hipótese de que o SDN-POA está relacionado com o comportamento sexual foi reforçada por Rhees e colaboradores (1999), os quais observaram que ratos que apresentavam um SDN-POA menor (feminizado) não possuíam comportamento ejaculatório e vice-versa. Davis e colaboradores (1996) propuseram outra hipótese que explica a diferença de tamanho dessa área entre os sexos: a aromatização da testosterona a estradiol (em machos), a qual protege as células do SDN-POA da apoptose. Em ratas esse hormônio está retido pela α -fetoproteína e, portanto, há a apoptose das células do núcleo, diminuindo-o em relação aos ratos. Hsu e colaboradores (2005) descobriram que o mecanismo do estradiol envolvido nessa ação é por meio do aumento da expressão de receptores NMDA. Esses receptores, quando hiperativados, promovem uma *down regulation* da proteína Bax, pró-apoptótica, e uma *up regulation* da proteína Bcl-2, anti-apoptótica, diminuindo a ação da caspase-3 e, por conseguinte, diminuindo a apoptose. Auger e colaboradores (2000) investigaram o papel da SRC-1, uma proteína coativadora de receptor esteroide localizada no núcleo da célula, sugerindo que essa proteína tem uma função importante na modulação das ações do estrogênio durante o cérebro em desenvolvimento, contribuindo na anatomia cerebral e, conseqüentemente, no comportamento sexual dos animais. O estradiol também pode influenciar no padrão sináptico, sendo que os machos podem possuir o dobro de sinapses em determinadas regiões dimórficas do cérebro (como a POA), se comparado às fêmeas, sendo isso explicado pela aromatização da testosterona no cérebro (AMATEAU e MCCARTHY, 2002). O estradiol, então, regula a expressão de genes da ciclooxigenase COX-1 e COX-2, o que ocasiona um aumento na produção de prostaglandina PGE₂. Essa última atua com sinalizador ligante da proteína G, a qual ativará uma cascata de sinalização intracelular, acarretando na fosforilação de

receptores AMPA, tendo como consequência a estabilização e formação de sinapses (MCCARTHY *et al*, 2015).

Outro fator que parece estar envolvido com o dimorfismo sexual do hipotálamo é o nível de cálcio intracelular nessa região. Esse íon regula a maturação, a sobrevivência e a migração de neurônios durante o desenvolvimento cerebral (RHEES *et al*, 1999). Inicialmente, nos períodos pré- e pós-natal, machos e fêmeas possuem o mesmo número de células no SDN-POA. Entretanto, a partir do final da primeira semana pós-natal, a morte celular aumenta nessa região cerebral das fêmeas, originando o dimorfismo sexual (FORGER *et al*, 2016). Essa diferença na morte celular entre os sexos pode ser explicada no fato de machos possuírem maior quantidade de calbindina e calretinina (proteínas ligantes de cálcio) no hipotálamo. Esse aumento ocorre a partir do 17^o dia gestacional, período crítico do desenvolvimento, o qual se justapõe com o período de elevada secreção de testosterona pelos testículos (LEPHART, 1996). Androgênios, portanto, parecem modificar os níveis dessas proteínas no hipotálamo medial basal, causando uma alteração na proliferação e na morte das células neuronais (RHEES *et al*, 1999), explicando o dimorfismo sexual.

Outra área sexualmente dimórfica é o núcleo periventricular anteroventral (AVPV) do hipotálamo, o qual é menor em machos se comparado a fêmeas. Assim como o SDN-POA, o AVPV também sofre alterações de volume quando há modificações nos níveis hormonais durante períodos críticos do desenvolvimento do cérebro (RHEES *et al*, 1999). Sabe-se que esse dimorfismo sexual no AVPV está relacionado com as proteínas reguladoras de apoptose Bax e Bcl-2, as quais são reguladas pelo estradiol. Outro fator que contribui para essa diferença é a via do sistema imune TNF α R2/NF κ B, que regula a sobrevivência celular e está mais ativa em fêmeas recém-nascidas (FORGER *et al*, 2016). Esse núcleo também parece estar relacionado com o comportamento sexual. Rhees e colaboradores (1999) reforçaram essa ideia em um estudo, no qual ratos cujo AVPV eram maiores, ou seja, feminizados, tinham comportamento ejaculatório menor do que os com AVPV menores, isto é, masculinos. Ainda, o AVPV controla a secreção fásica de LHRH em ratas, o qual é necessário para a ovulação (FORGER *et al*, 2016). Além de possuir diferenças no tamanho, o AVPV de machos e fêmeas também se diferem neuroquimicamente, uma vez que essas últimas possuem maior quantidade de

neurônios dopaminérgicos do que aqueles (SIMERLY *et al*, 1985). Ainda, o dimorfismo sexual se dá também no número de ER β : em fêmeas esses receptores estão em maior quantidade e mais concentrados na parte medial, diferente dos machos, que além de possuírem menor quantidade de receptores, estão mais difusos pelo AVPV. Essa diferença está relacionada com o estrógeno, como mostrado na Figura 8 (ORIKASA e SAKUMA, 2003).

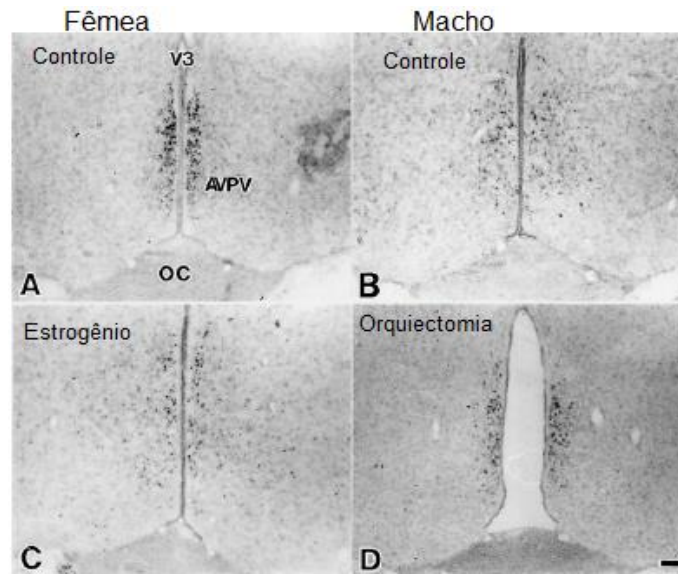


FIGURA 8 - RECEPTORES ER β NA AVPV EM: A) FÊMEAS NEONATAS; B) MACHOS NEONATOS; E A INVERSÃO SEXUAL EM: C) FÊMEAS NEONATAS TRATADAS COM ESTROGÊNIO; D) MACHOS NEONATOS ORQUIECTOMIZADOS

FONTE: adaptado de ORIKASA e SAKUMA (2003)

Outro núcleo cuja diferença entre os sexos se faz evidente é o *bed nucleus of the stria terminalis* (BNST), o qual é maior em machos (ABRIL *et al*, 1987), como mostrado na Figura 9. Esse núcleo está envolvido com o comportamento sexual de machos, com a liberação de gonadotropina e com a modulação de respostas às emoções e ao estresse. Portanto, o dimorfismo sexual nessa área pode estar relacionado com diferenças entre homens e mulheres na responsividade ao estresse, o que poderia explicar a maior incidência de transtornos de humor em mulheres (MURRAY *et al*, 2009). Assim como no SDN-POA, o BNST de ambos os sexos possui o mesmo número de neurônios até o final da primeira semana pós-natal. A partir daí as fêmeas apresentam uma elevada morte celular nessa região, regulada pelas proteínas Bcl-2 (anti-apoptótica) e Bax (pró-apoptótica). Sabe-se que a masculinização dessa região é dependente de androgênios e pode ser interferida por estrogênios, entretanto não se sabe ao certo o mecanismo pelos quais esses

hormônios atuam. O BNST de machos, ainda, possui maior número de neurônios expressando o hormônio antidiurético (ADH) se comparado a fêmeas e isso pode ser devido a alterações epigenéticas causadas pela ação hormonal (FORGER *et al*, 2016). Além disso, em fêmeas o BNST possui maior quantidade de receptores ER α se comparado a machos (KUDWA *et al*, 2006).

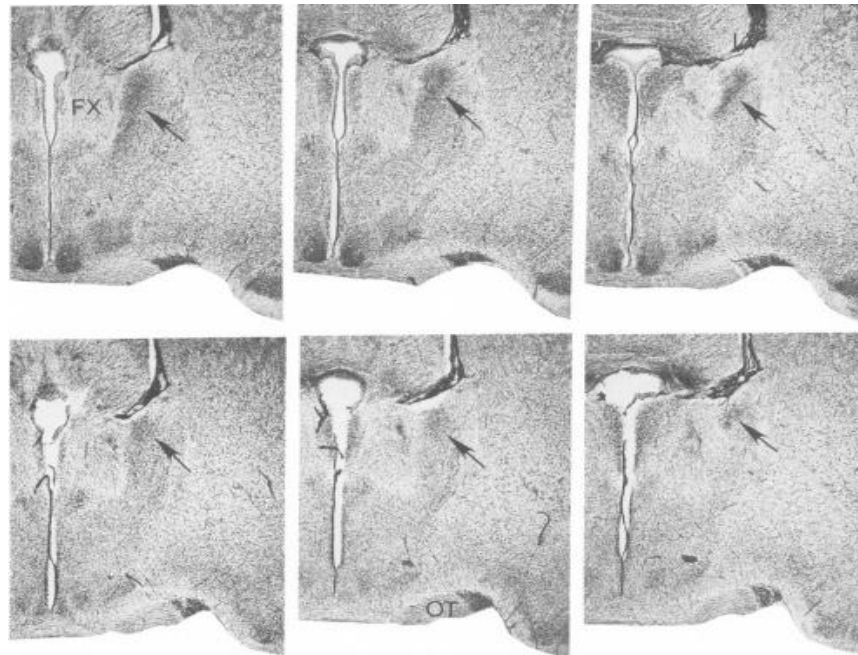


FIGURA 9 - CORTES CORONAIS DO BNST DE MACHOS (EM CIMA) E DE FÊMEAS (EM BAIXO)

FONTE: HINES *et al* (1992)

No núcleo arqueado do hipotálamo o dimorfismo parece se dar na morfologia celular: enquanto nas fêmeas os astrócitos são bipolares, nos machos os mesmos são mais estrelados (FORGER *et al*, 2016). Além disso, foi comprovado que essa diferença morfológica é em decorrência do estradiol, o qual masculiniza as células (AMATEAU e MCCARTHY, 2002).

Localizado também no hipotálamo, o núcleo ventromedial (VMH) é cerca de 25% maior em machos do que em fêmeas, sendo essa diferença dada tanto pelo tamanho do neurônio (corpo e dendrito), quanto pela densidade dendrítica. A diferença de tamanho do neurônio não se deve à ação hormonal, como ocorre com as outras estruturas (uma vez que a administração aguda de esteroides não reverteu essa diferença), entretanto ainda não se conhece os mecanismos por trás disso. Já a diferença da densidade dendrítica é decorrente de uma ação não genômica do

estradiol, o qual induz a liberação de glutamato por volta do nascimento, aumentando o número de espinhos dendríticos no neurônio pós-sináptico (FORGER *et al*, 2016).

A área pré-óptica medial (MPOA) é maior em machos do que em fêmeas (Figura 10), sendo essa diferença decorrente do ambiente hormonal intrauterino (GORSKI *et al*, 1978). Essa região cerebral está envolvida com o comportamento masculino sexual e social (ARENDASH e GORSKI, 1983) e com a motivação sexual feminina. Machos com lesões nessa área apresentam um comportamento sexual tipicamente feminino. Ainda, fêmeas possuem maior número de receptores ER α nessa área do que machos (KUDWA *et al*, 2006).



FIGURA 10 - DIFERENÇAS NA MPOA DE A. FÊMEAS; B. MACHOS

FONTE: GORSKI *et al* (1978)

O núcleo espinhal bulbocavernoso (SNB) é outra região sexualmente dimórfica. Motoneurônios desse núcleo inervam o esfíncter anal tanto de fêmeas quanto de machos, todavia, nesses últimos, inervam também os músculos bulbocarvenoso e levantador do ânus. Esses músculos se localizam na base do pênis e controlam o reflexo peniano durante a cópula (LENZ e SENGELAUB, 2006) O SNB de fêmeas, portanto, é menor (DAMIANI *et al*, 2005). Essa diferença se dá após o nascimento, período em que ocorre morte celular e desenvolvimento dendrítico dos motoneurônios (LENZ e SENGELAUB, 2006). Em fêmeas, portanto, há degeneração desses motoneurônios e a consequente atrofia da musculatura peniana. Já em machos a produção de androgênios protege os neurônios da apoptose (DAMIANI *et al*, 2005). Ou seja, nesse núcleo os androgênios possuem um papel importante na masculinização.

A enzima aromatase é expressa somente em determinadas áreas cerebrais. Entre elas, o hipotálamo, no qual a expressão de aromatase aumenta gradualmente até pouco depois do nascimento de ratos e camundongos. Essa expressão é diferenciada (tanto em tempo quanto em região) entre os sexos durante o período crítico de desenvolvimento sexual cerebral (CISTERNAS *et al*, 2015). No BNST e no SDN-POA a expressão de aromatase é maior em machos no 2º dia após o nascimento. Já na MPOA, essa expressão é maior em fêmeas, nesse mesmo dia. No 6º dia após o nascimento, entretanto, essa diferença permanece apenas no BNST. A partir do 15º dia pós-natal qualquer diferença na expressão da aromatase é revertida. Ainda, em animais adultos, a expressão dessa enzima não é mais detectável (LAUBER *et al*, 1997). Assim como no BNST, a amígdala anterior também parece ter uma grande expressão da enzima aromatase. Essa expressão aumentada parece estar relacionada com o sexo genético, uma vez que indivíduos XY apresentam maior expressão da enzima se comparados com indivíduos XX, independente do sexo gonadal (utilizando o modelo FCG) (CISTERNAS *et al*, 2015). Os mecanismos pelos quais os cromossomos agem para causar esse dimorfismo sexual cerebral não são conhecidos ainda, entretanto uma hipótese é o *imprinting*, isto é, a dosagem do cromossomo X (FORGER *et al*, 2016).

O giro denteado, estrutura pertencente ao hipocampo, possui diversos receptores estrogênicos ER α e ER β , por meio dos quais o estrogênio regula a proliferação e sobrevivência dos novos neurônios que surgem nessa área em ratas adultas. Estudos com agonistas ER β , entretanto, sugerem que esse receptor é mais efetivo no aumento da neurogênese hipocampal na fase adulta se comparado com o ER α (MARQUES *et al*, 2016). Por outro lado, em outras áreas cerebrais, o ER α parece ser o maior responsável pela diferenciação sexual durante o desenvolvimento (KUDWA *et al*, 2006).

Além do giro denteado, o ER α parece estar presente no núcleo estriohipotalâmico, na porção caudal do VMH, no BNST e no núcleo arqueado, além dos núcleos amigdaloides medial e cortical, tanto em fêmeas quanto em machos (CISTERNAS *et al*, 2016). Na POA, o ER α está em maior quantidade em fêmeas e essa diferença entre os sexos parece estar relacionada com epigenética, uma vez que machos possuem uma maior metilação na região promotora de ER α (FORGER *et al*, 2016).

No hipocampo também há diferenças sexuais no nível de serotonina e seu metabólito, o ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), os quais são mais elevados em fêmeas do que em machos. Esse dimorfismo pode explicar o baixo estímulo do eixo HPA nas fêmeas, uma vez que essas substâncias diminuem os receptores glicocorticoides no hipocampo. Ainda, isso pode ser decorrente da diferença da microbiota intestinal presente já cedo no desenvolvimento (FORGER *et al*, 2016). Outro dimorfismo sexual cerebral que é devido à diferença na microbiota intestinal é a quantidade de ADH no núcleo médio dorsal do tálamo, o qual é mais pronunciado também em fêmeas (FORGER *et al*, 2016).

Ainda, fêmeas têm maiores níveis de dopamina e de ácido homovanílico no estriado se comparado a machos, sendo que a modulação desse neurotransmissor parece se dar por hormônios ovarianos. Isso pode explicar o porquê das fêmeas serem mais sensíveis à toxicidade e ao reforço de psicoestimulantes que aumentam os níveis de dopamina na fenda sináptica (POGUN, 2001).

Além das diferenças de volume, de receptores e de tipos celulares de estruturas cerebrais, machos e fêmeas também possuem resposta imune cerebral distinta. As células responsáveis por esse tipo de resposta no cérebro são a micróglia e os astrócitos. Estudos sugerem que, em resposta a um agressor, a micróglia e os astrócitos de machos estimulam mais citocinas pró-inflamatórias se comparado a fêmeas (FORGER *et al*, 2016). Ainda, há diferenças entre os sexos na colonização da micróglia: nos primeiros dias de vida, os machos possuem maior número de micróglia no córtex parietal, no CA1, no CA3 e no giro denteado do hipocampo e na amígdala. Entretanto, a partir do primeiro mês de vida, as fêmeas passam a ter maior volume de micróglia nessas mesmas regiões cerebrais (SCHWARZ *et al*, 2012). Esse dimorfismo sexual na micróglia pode explicar as diferenças entre homens e mulheres na prevalência de certas doenças neuroinflamatórias, como doença de Alzheimer, dor crônica e esclerose múltipla (FORGER *et al*, 2016).

Além da maior incidência de doenças neuroinflamatórias em mulheres, a depressão, o estresse pós-traumático e a ansiedade, doenças relacionadas ao estresse, também são mais incidentes nas mesmas. Isso se deve a diferenças celulares e moleculares no eixo HPA, no *locus coeruleus* e no hipocampo, estruturas que medeiam respostas ao estresse, e que podem estar relacionadas com os níveis

de hormônios esteroidais sexuais (FORGER *et al*, 2016). Há evidências da regulação direta do estrogênio na expressão gênica do neuropeptídeo corticotropina (CRF) (BANGASSER *et al*, 2010).

O eixo HPA consiste na liberação de CRF pelo hipotálamo, substância que estimulará a hipófise a liberar hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), que por sua vez, atuará na glândula adrenal, estimulando a produção de glicocorticoides (GUYTON e HALL, 2011). Fêmeas apresentam esse eixo mais ativo, tanto em situações basais, quanto em situações estressantes. Além disso, a castração de machos aumenta o estímulo do eixo HPA. Já o tratamento com DHT (androgênio que não sofre ação da aromatase) previne esse efeito, sugerindo que receptores androgênicos sejam importantes para a inibição dessa resposta (BINGAMAN *et al*, 1994). Ao contrário disso, a administração de estrogênio em ratas ovariectomizadas aumentou o estímulo do eixo HPA em um estudo, sugerindo que esse hormônio estimula a resposta ao estresse (BURGESS e HANDA, 1992). Entretanto, em estudo mais recente, o tratamento pós-natal com estrogênio não modificou a resposta ao estresse, mostrando que o estrogênio é importante em períodos críticos do desenvolvimento cerebral, reduzindo a ansiedade por meio de receptores ER β (IMWALLE *et al*, 2005). Sabe-se que essa modulação do eixo HPA ocorre por meio de receptores serotoninérgicos 5-HT $_2c$ (KIMURA *et al*, 2009).

Mesmo que os estudos acerca da ação estrogênica na ansiedade sejam controversos, as fêmeas parecem ser mais suscetíveis a estressores se comparados a machos. Isso pode ser explicado pelo fato de que o hipotálamo projeta neurônios de CRF para o *locus coeruleus*, o que modifica os disparos de noradrenalina pelo mesmo. Apesar disso ocorrer em ambos os sexos, o *locus coeruleus* de fêmeas possui uma árvore dendrítica mais extensa e complexa, recebendo mais sinapses, e portanto, sendo mais responsável aos estímulos estressores das mesmas (FORGER *et al*, 2016). Além do mais, estudos sugerem que nas fêmeas, ao contrário dos machos, os receptores de CRF no *locus coeruleus* passam do citoplasma para a membrana sob condições estressantes, fazendo com que as fêmeas sejam mais sensíveis a baixos níveis de CRF e menos adaptáveis a altos níveis de CRF (BANGASSER *et al*, 2010).

Uma vez que os hormônios esteroidais sexuais são importantes para o dimorfismo sexual cerebral, e sabe-se que os mesmos possuem mecanismos de ação genômicos, alterando a expressão de genes, pode-se concluir que esses hormônios possuem pequenos efeitos epigenéticos (FORGER *et al*, 2016). Ou seja, os

hormônios sexuais regulam a expressão de genes por meio de modificações da cromatina (metilação) e da histona (acetilação ou metilação), e nunca pela modificação estrutural do DNA. Portanto, o dimorfismo sexual causado pelos hormônios pode ser decorrente das modificações epigenéticas que eles causam. Sabe-se que o padrão de acetilação e metilação da histona 3 é diferente entre os sexos, sendo maior em machos no córtex e no hipocampo (MURRAY *et al*, 2009). Ainda, foi analisado o padrão de metilação de genes autossômicos do estriado, do BNST e da POA em camundongos, sendo notado dimorfismo sexual no padrão de mil genes. Em cerca de 90% desses genes, os machos tiveram um maior padrão de metilação se comparados às fêmeas (as fêmeas tratadas com testosterona tiveram a mesma porcentagem que os machos) (GHAHRAMANI *et al*. 2014). Outro estudo sugere que a desacetilação de histonas esteja relacionada com a masculinização do BNST (MURRAY *et al*, 2009).

O ambiente externo também parece ser importante para o desenvolvimento das diferenças sexuais cerebrais. Moore e colaboradores (1992) demonstraram, por meio do modelo de cuidado materno, que experiências vividas em um período crítico do desenvolvimento podem alterar estruturas neuronais relacionadas ao dimorfismo sexual. Dentre os cuidados da rata com a sua ninhada está a lambida na distância anogenital, que é mais frequente em machos devido à testosterona secretada na urina dos mesmos (FORGER *et al*, 2016). Esse estímulo tátil aciona vias aferentes sensoriais e proprioceptivas, ativando motoneurônios do SNB, os quais estão envolvidos com o reflexo peniano na cópula (LENZ e SENGELAUB, 2006). Ao administrar sulfato de zinco nas ratas grávidas, o que acarreta na posterior diminuição da lambida na distância anogenital nos filhotes, houve uma redução de motoneurônios no SNB se comparado ao grupo controle (MOORE *et al*, 1992). Esse estímulo maternal está relacionado com o desenvolvimento de diferenças celulares, moleculares e comportamentais entre os sexos (FORGER *et al*, 2016). Um estudo realizado em 2006 mostrou que, com a diminuição do estímulo anogenital em filhotes, houve uma redução na arborização dendrítica no SNB quando estes se tornaram adultos, o que pode influenciar no comportamento copulatório dos mesmos (LENZ e SENGELAUB, 2006).

O estímulo da região anogenital pela mãe também parece estar envolvido com o dimorfismo sexual na expressão de receptores ER α em ratos. Quando aumentado esse estímulo em fêmeas, a diferença no padrão de metilação do DNA e no tamanho

da POA é suprimida (FORGER *et al*, 2016). Já na amígdala, a metilação na região promotora é aumentando, o que ocasiona uma masculinização dessa área (EDELMANN e AUGER, 2011).

Tinha-se a ideia de que a produção de esteroides se dava apenas em regiões periféricas, como o ovário e o testículo. Entretanto, agora sabe-se que determinadas áreas do cérebro são capazes de produzir esses hormônios a partir do colesterol. Além disso, Konkle e McCarthy (2011) demonstraram que os níveis de estradiol e testosterona variam muito entre as áreas cerebrais de ratos neonatos, além de não se correlacionarem com os níveis séricos desses hormônios, sugerindo que há a produção desses em determinadas regiões cerebrais.

Estudos recentes vêm quebrando o paradigma de que o estradiol masculiniza o cérebro e de que as fêmeas possuem um cérebro feminilizado pela ausência de hormônios, uma vez que a α -fetoproteína se liga fortemente ao estradiol produzido pela mãe e pelos seus ovários. Em um deles, camundongas knock-out para a enzima aromatase, demonstraram reduzido comportamento de lordose (tipicamente feminino), sendo que o posterior tratamento com estradiol não reverteu esse quadro. Ou seja, o estradiol parece ser importante durante períodos críticos do desenvolvimento cerebral para o posterior desenvolvimento de comportamentos sexuais tipicamente femininos. Estudos com camundongas knock-out para a α -fetoproteína com a posterior administração de inibidores da aromatase, entretanto, mostraram que o estradiol realmente tem a capacidade de defeminizar e masculinizar o cérebro, sendo que a α -fetoproteína realmente protege o cérebro de fêmeas dessas ações estrogênicas. Surge, portanto, outra hipótese, na qual o estradiol é importante para a feminilização cerebral durante o período pós-natal, quando o nível de α -fetoproteína cai drasticamente, enquanto começa a produção desse esteroide nos ovários (BAKKER e BAUM, 2008).

4.4.2. Estudos em humanos

Ao contrário dos animais de experimentação, cujo ambiente hormonal pode ser manipulado durante o período crítico de desenvolvimento cerebral, em humanos os estudos acerca da diferenciação sexual cerebral encontram diversas dificuldades,

tendo um progresso lento. Inicialmente, portanto, começou-se a realizar estudos em primatas não humanos como macacos, os quais são mais complexos, mais sociáveis, além de serem fisiologicamente mais semelhantes aos humanos se comparado aos roedores.

O que se sabe hoje, é que os androgênios, assim como em roedores e em humanos, são responsáveis por masculinizar e defeminizar a genitália externa de macacos rhesus, sendo que o período mais sensível para esse processo é o segundo quarto da gestação. Além disso, os androgênios também possuem um papel em alguns comportamentos tipicamente masculinos, como o comportamento de monta e de luta, sendo importantes no período de desenvolvimento fetal, durante as fases mais avançadas da gestação. Os hormônios sexuais masculinos têm, ainda, a capacidade de interferir em comportamentos sexualmente dimórficos como a vocalização, masculinizando-o (THORNTON *et al*, 2009). Goy e colaboradores (1988) demonstraram que essa masculinização comportamental é independente da masculinização da genitália, uma vez que fêmeas tratadas com testosterona nos últimos meses gestacionais (genitália feminilizada) tiveram alguns comportamentos masculinizados de maneira semelhante às tratadas com testosterona nos primeiros meses do desenvolvimento fetal (genitália virilizada). Isso pode ser explicado pela diferença temporal na formação da genitália, a qual ocorre nos primeiros meses de gestação, e na formação no sistema nervoso central (responsável pelo comportamento), o qual é o último a ser formado (ROSELLI *et al*, 2011).

Assim como os humanos, os macacos rhesus possuem uma variedade e uma flexibilidade comportamental, e mesmo havendo comportamentos sexuais tipicamente masculinos e tipicamente femininos, ambos são demonstrados pelos dois sexos, porém em uma frequência diferente. Sabe-se que o estradiol aumenta os comportamentos tipicamente femininos, como dar as mãos e emitir vocalizações de estro, assim como a testosterona e a DHT elevam os tipicamente masculinos, como o cortejo e comportamentos copulatórios. Ou seja, a aromatização da testosterona a estradiol não é necessária para a masculinização e defeminização cerebral nos macacos rhesus (THORNTON *et al*, 2009), ao contrário do que ocorre em ratos.

Portanto alguns comportamentos são dependentes dos níveis hormonais durante o período fetal, os quais, combinados com um determinado contexto social, modulam a pré-disposição à expressão deste. Entretanto, outros, como

comportamentos de submissão, de ameaça e de apresentação, são influenciados em grande parte somente pelo ambiente social (WALLEN, 1996), como por exemplo a posição social em que o macaco se encontra. Nesse caso, as diferenças comportamentais entre os sexos começam a aparecer ao longo do desenvolvimento, por volta dos dois anos de idade (KULIK *et al*, 2015). Além da influência hormonal e social, os macacos rhesus também sofrem interferência comportamental pela genética. Polimorfismos em determinados genes combinados com experiências vividas durante as fases iniciais do desenvolvimento podem modular a sociabilidade, assim como comportamentos de brincadeira e de agressão (BARR *et al*, 2003; NEWMAN *et al*, 2005).

Tendo isso em vista, vêm se perguntando qual a contribuição da genética, da ação hormonal intrauterina e do ambiente pós-natal na etiologia da orientação sexual e da identidade de gênero (ALLEN e GORSKI, 1992). Será que a causa social tem algum peso nessa questão? (BREEDLOVE, 1992). O caso de David Reimer aborda um pouco essas questões: aos 8 meses de idade David, batizado como Bruce, perdeu seu pênis em uma cirurgia de circuncisão. Baseado na teoria do médico John Money, de que as crianças eram forçadas a serem meninos ou meninas em decorrência das convenções sociais, e não devido ao ambiente hormonal durante a gestação, os testículos de Bruce foram retirados e o mesmo foi criado como menina, Brenda, a qual tentaram convencer de sua sexualidade, recebendo tratamento psicológico e hormonal. Quando adulta, porém, Brenda decidiu virar homem (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009). Com isso, pode-se perceber a enorme influência biológica na identidade de gênero.

A transexualidade ocorre devido à diferença temporal na formação do sistema reprodutivo e do sistema nervoso. Como comentado anteriormente, o primeiro se forma logo nos primeiros meses de gestação, enquanto que o segundo é o último sistema a se diferenciar (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009). Uma vez que a ação hormonal é extremamente importante no período gestacional, uma modificação nos níveis hormonais pode alterar o programa inicial, divergindo a sexualidade do órgão reprodutor com a do cérebro.

Quanto à homossexualidade, a maior prova contra a influência social são os métodos utilizados antigamente para se tentar reverter a orientação sexual, todos ineficazes, como a castração, a administração de hormônios esteroidais, lesões no hipotálamo, eletrochoque e etc (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009). Estudos

vêm demonstrando a importância da genética nesse assunto, alguns sugerindo a participação da inativação do cromossomo X da mãe na orientação sexual de seus filhos homens (BOCKLANDT *et al*, 2006). O ambiente hormonal também parece influenciar esse aspecto. Em um estudo, mais mulheres com histórico de exposição pré-natal ao estrógeno sintético DES mostraram-se homossexuais ou bissexuais se comparadas às não expostas (MEYER-BAHLBURG *et al*, 1995). Uma região cerebral que parece ser importante na orientação sexual é o lobo temporal, tendo em vista que alguns pacientes com a síndrome de Klüver-Bucy (lesão no lobo temporal), assim como os com tumor nessa região demonstraram uma troca na orientação sexual, de heterossexual para homossexual (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009). Dentro dessa região, o hipotálamo é uma estrutura muito importante para o comportamento sexual. Na década de 70, Muller e colaboradores lesionaram, através de uma cirurgia estereotáxica, o núcleo ventromedial hipotalâmico direito de homossexuais, os quais tiveram suas fantasias e desejos pelo mesmo sexo extintos, alguns inclusive relatando ter desejos heterossexuais (SWAAB *et al*, 1997 apud MULLER *et al*, 1973).

Os dois períodos mais críticos do desenvolvimento humano são durante os picos de testosterona masculina, que ocorre na metade da gestação e nos primeiros três meses após o nascimento, como mostrado na Figura 11 (BAO e SWAAB, 2011). Esse pico hormonal pós-natal é decorrente da queda da α -fetoproteína que ocorre no fim da gestação, o que ocasiona uma maior exposição dos fetos ao estrógeno da placenta. Isso acaba por inibir o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas por feedback negativo, na tentativa de manter os níveis hormonais (ou seja, o hormônio produzido pelas gônadas atua no hipotálamo inibindo-o, o que inibe a hipófise, e, portanto, não há um aumento desproporcional na concentração hormonal). Logo após o nascimento, entretanto, esse eixo volta a ser estimulado em detrimento da queda hormonal, ocasionando o aumento da testosterona nos meninos, e do estrógeno nas meninas (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009). A testosterona, portanto, irá atuar por meio de seus receptores funcionais, programando o desenvolvimento de estruturas e circuitos neurais no cérebro (BAO e SWAAB, 2011), defeminizando e masculinizando o cérebro dos meninos (efeitos organizacionais). Posteriormente, durante a puberdade, com o aumento dos hormônios sexuais, há uma reativação desses circuitos (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009), reforçando comportamentos tipicamente masculinos ou femininos (efeitos ativacionais).

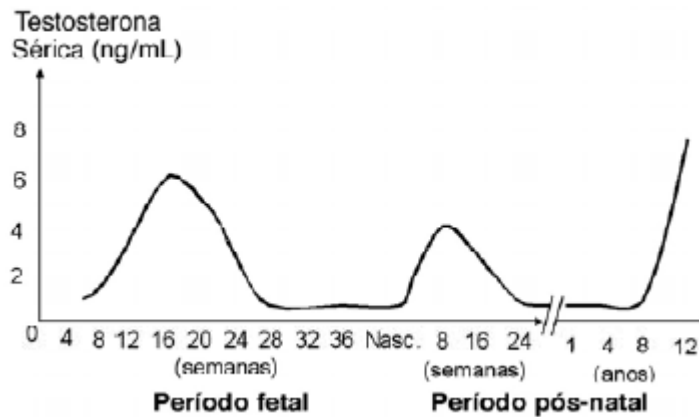


FIGURA 11 - PICOS DE TESTOSTERONA EM MENINOS

FONTE: DAMIANI *et al* (2005)

Os humanos possuem diferenças sexuais no comportamento sexual, na fisiologia hormonal (secreção de gonadotropina), no comportamento de brincadeira quando crianças e em habilidades cognitivas (ALLEN e GORSKI, 1992). Sabe-se, também, que o peso do cérebro tem uma diferença de cerca de 5% entre os sexos, logo após o nascimento. Essa diferença, entretanto, é muito pequena e superficial, necessitando de estudos mais aprofundados a fim de se descobrir áreas sexualmente dimórficas. Allen e colaboradores (1991) constataram, por meio de imagens de ressonância magnética, que o esplênio do corpo caloso é mais bulboso em mulheres do que em homens. Como o corpo caloso conecta os dois hemisférios cerebrais, é possível que essa diferença de tamanho possa interferir na laterização do cérebro. Tendo isso em vista, Gorski, em 1999, realizou um estudo com pessoas que sofreram lesão por acidente vascular cerebral em um único hemisfério. Ele chegou à conclusão de que o cérebro feminino é menos lateralizado, ou seja, é menos dependente da conexão entre os hemisférios (DAMIANI *et al*, 2005 apud GORSKI *et al*, 1999). Além disso, Savic e Lindström (2008) constataram que homens heterossexuais assim como mulheres homossexuais apresentam uma assimetria no volume dos hemisférios cerebrais, sendo que o mais pronunciado é o direito. Em mulheres heterossexuais e homens homossexuais, por outro lado, os hemisférios são simétricos.

O corpo caloso é menor em mulheres, porém a comissura anterior está aumentada nas mesmas (ALLEN e GORSKI, 1992), assim como o *bed nucleus of the stria terminalis* (BNST), o qual se localiza na área de regulação do comportamento sexual (DAMIANI *et al*, 2005). Um estudo realizado por Kruijver e colaboradores

(2000) mostrou que os homens possuem, usualmente, o dobro de neurônios expressando receptores de somastatina nessa área. Ainda, em homens transexuais que optaram pelo sexo feminino esse número é semelhante ao das mulheres. Quando analisados homens homossexuais, esses apresentaram um BNST semelhante ao dos homens heterossexuais (Figura 12). Além disso, o dimorfismo nesse núcleo límbico não está relacionado com o uso de hormônios durante a fase adulta, sendo esse papel sugerido pela ação hormonal pré-natal. A diferença presente entre os sexos no BSNT, entretanto, aparece somente quando adulto, impedindo um diagnóstico precoce de transexualismo (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009), o que poderia facilitar o processo de compreensão e de aceitação da própria criança e dos familiares, assim como o processo de transição, deixando-o menos conturbado.

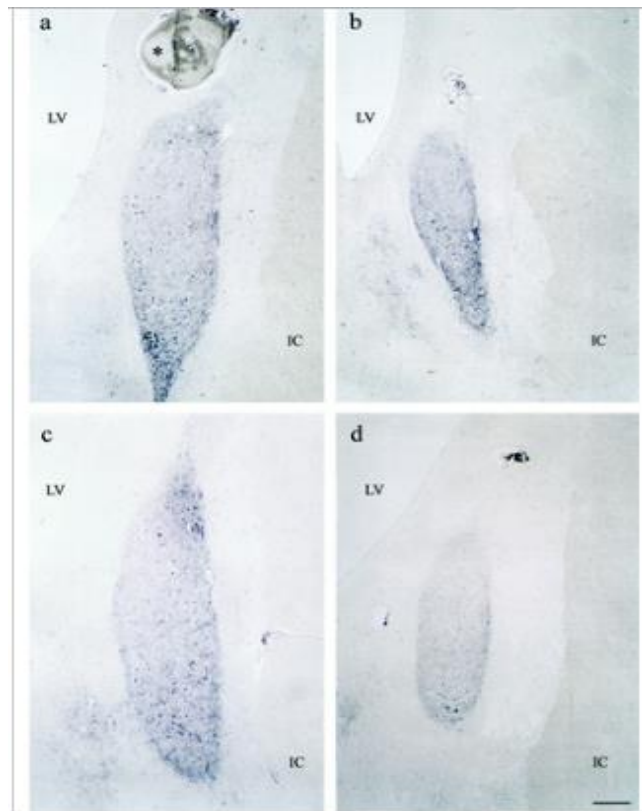


FIGURA 12 - RECEPTORES DE SOMASTATINA NO BNST DE A) HOMENS; B) MULHERES; C) HOMENS HOMOSSEXUAIS D) HOMENS TRANSEXUAIS QUE OPTARAM PELO SEXO FEMININO.

FONTE: KRUIJVER *et al* (2000)

O hipotálamo anterior pode ser dividido em três núcleos distintos: os núcleos intersticiais do hipotálamo anterior (INAH) 1, 2 e 3. O INAH-1 é análogo ao SDN-POA de ratos (BREEDLOVE, 1992; DAMIANI *et al*, 2005), entretanto, ao contrário deste, não foi encontrada inicialmente nenhuma diferença morfológica entre os sexos (BREEDLOVE, 1992). Os outros dois são cerca de duas vezes maiores em homens se comparado às mulheres, contendo o dobro de neurônios (ALLEN *et al*, 1989). LeVay (1991) observou que o INAH-3 é menor não somente em mulheres, mas também em homens homossexuais. Ainda, em homens transexuais que optam pelo sexo feminino o INAH-3 é completamente feminilizado. O único material analisado de mulher transexual que optou pelo sexo masculino convergiu com essa teoria, isto é, o INAH-3 era masculinizado (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009).

Após alguns estudos, percebeu-se que o que Allen chamou de INAH 1 e INAH 2 é uma estrutura em forma de ferradura que pode ser chamado de núcleo intermediário ou até mesmo de SDN-POA. Esse núcleo é cerca de 2,5 vezes maior em homens, contendo 2,2 vezes mais células do que as mulheres (Figura 13). Essa diferença, entretanto, aparece somente após os 5 anos de idade, explicando o motivo de Allen não ter encontrado dimorfismo sexual nessa área, em 1989 (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009).

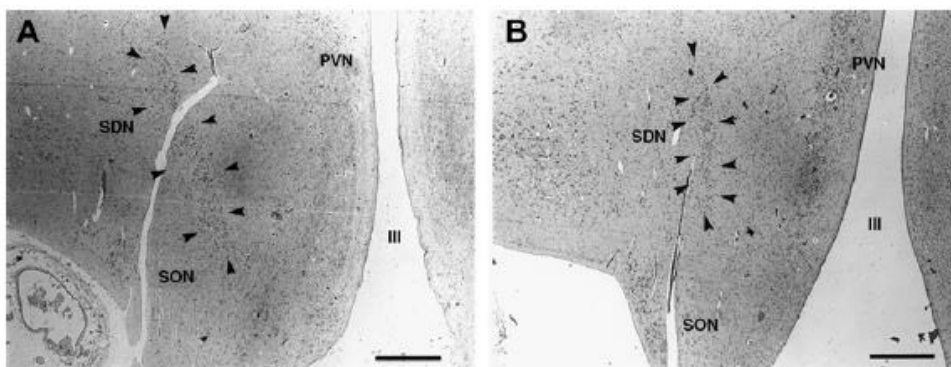


FIGURA 13 - SDN-POA DE: A) HOMEM; B) MULHER
 FONTE: BAO e SWAAB (2011)

O núcleo supraquiasmático, regulador do ciclo circadiano, é outra região sexualmente dimórfica, sendo 1,7 vezes maior em homens homossexuais se comparados com os heterossexuais. Além disso, os homossexuais possuem 2,1 vezes mais células nessa estrutura do que os heterossexuais (SWAAB e HOFMAN, 1990).

Há também diferenças sexuais quanto à expressão de receptores esteroidais sexuais. Os homens possuem uma maior expressão de AR principalmente nos corpos mamilares, na área pré-óptica medial, no núcleo periventricular, no SDN-POA, no núcleo supra-óptico, no núcleo infundibular e no núcleo hipotalâmico ventromedial (FERNANDEZ-GUASTI *et al*, 2000). Quanto ao receptor ER α , os homens possuem maior quantidade no SDN-POA, no núcleo supra-óptico e no núcleo periventricular, enquanto que as mulheres apresentam maior expressão no núcleo supraquiasmático e nos corpos mamilares. Já o ER β está em maior quantidade no BNST e no SDN-POA de homens, e no núcleo supra-óptico, no núcleo periventricular, nos corpos mamilares e no núcleo infundibular de mulheres (SWAAB e GARCIA-FALGUERAS, 2009).

O músculo bulbocavernoso é presente em ambos os sexos, porém de maneira diferente. Nas mulheres ele é menor, circundando a abertura da vagina apenas, servindo para constringi-la levemente. Esse músculo é controlado por um grupo de neurônios motores chamado de núcleo de Onuf, o qual se encontra na região sacral da medula espinhal. O núcleo de Onuf é moderadamente dimórfico, isto é, há mais neurônios motores em homens do que em mulheres, uma vez que o músculo bulbocavernoso é maior nos mesmos (DAMIANI *et al*, 2005).

Assim como em ratos, o núcleo periventricular hipotalâmico dos humanos também possuem diferenças entre os gêneros. Homens possuem maior número de neurônios liberando CRH (hormônio liberador de corticotropina) nessa região se comparado às mulheres. Além disso, em homens esses neurônios aumentam em número com a idade, o que não se observa em mulheres (BAO e SWAAB, 2007).

Savic e colaboradores (2005) realizaram experimentos com homens hetero e homossexuais e mulheres heterossexuais, com o intuito de analisar a ativação de áreas cerebrais, através da ressonância magnética, quando esses foram expostos a feromônios. Constatou-se que tanto as mulheres heterossexuais quanto os homens homossexuais tiveram uma forte estimulação da área medial pré-óptica (pertencente ao hipotálamo anterior) quando expostos ao feromônio masculino androstadienona, o que não ocorreu com homens heterossexuais. Esses, por outro lado, tiveram a mesma área ativada quando expostos ao estratetraenol, o feromônio feminino (Figura 14). Sabe-se que em animais essa região cerebral está fortemente relacionada com o comportamento sexual. Além disso, feromônios atuam de maneira diferente da dos odores comuns (os quais são processados pelo córtex olfatório), ativando o sistema

autônômico do sexo oposto. Portanto, a estimulação cerebral hipotalâmica semelhante de mulheres heterossexuais e homossexuais em detrimento do feromônio masculino indica que essa região pode ter um papel importante na orientação sexual.

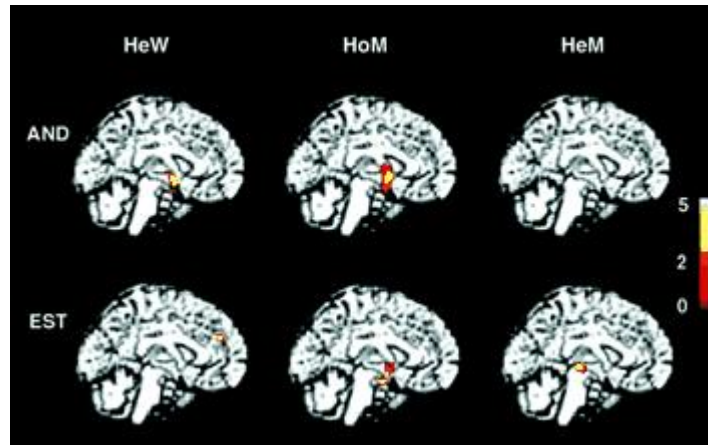


FIGURA 14 - ATIVAÇÃO DO HIPOTÁLAMO ANTERIOR EM MULHERES HETEROSSEXUAIS (HeW) E HOMENS HOMOSSEXUAIS (HoM), QUANDO EXPOSTOS A ANDROSTADIENONA (AND). ESSA MESMA ÁREA É ATIVADA QUANDO HOMENS HETEROSSEXUAIS (HeM) FORAM EXPOSTOS AO ESTRATETRAENOL (EST).

FONTE: SAVIC *et al* (2005)

O mesmo grupo realizou, posteriormente, outro estudo envolvendo mulheres heterossexuais e homens homossexuais, mostrando, por meio de tomografia por emissão de pósitrons, que ambos possuem uma conectividade entre a amígdala semelhante e bastante pronunciada. Possuem, ainda, uma forte conexão entre amígdala e giro do cíngulo anterior, giro subcaloso e hipotálamo, como mostrado na Figura 15 (SAVIC e LINDSTRÖM, 2008). Isso pode ajudar a explicar a maior incidência de depressão e ansiedade em mulheres do que em homens, uma vez que a amígdala está envolvida no processamento emocional de estímulos externos e o giro cingulado anterior e o giro subcaloso estão relacionados com o controle do humor e da ansiedade. Além disso, em um estudo que expôs homens e mulheres a situações estressantes, somente o último grupo apresentou ativação de áreas límbicas como o estriado ventral, putâmen e ínsula (WANG *et al*, 2007), reforçando a hipótese.

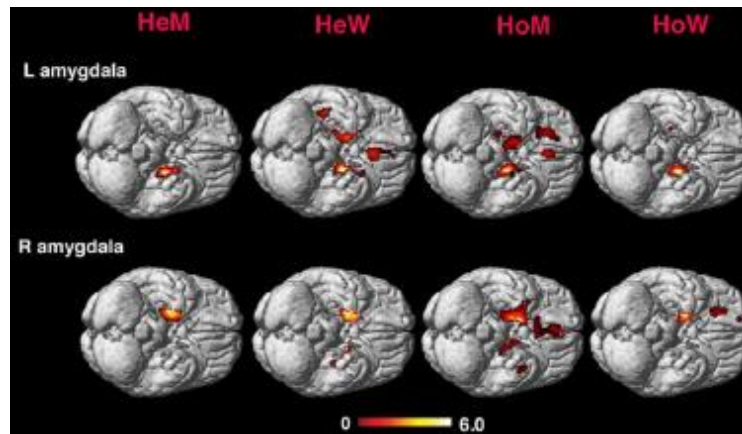


FIGURA 15 - CONEXÕES ENTRE A AMÍGDALA EM HOMENS HETEROSSEXUAIS (HeM), MULHERES HETEROSSEXUAIS (HeW), HOMENS HOMOSSEXUAIS (HoM) E MULHERES HOMOSSEXUAIS (HOW).

FONTE: SAVIC *et al* (2008)

Kranz e Ishai (2006) avaliaram, por ressonância magnética, o processamento cerebral de homens e mulheres homo e heterossexuais quando apresentados a fotos de homens e mulheres atraentes. Os quatro grupos apresentaram ativação do córtex visual, do córtex pré-frontal e do sistema límbico, demonstrando atração, simpatia. Entretanto, houve uma intensa ativação do núcleo mediodorsal do tálamo e no córtex medial orbitofrontal quando homens heterossexuais e mulheres homossexuais visualizaram rostos de mulheres. O oposto também é verdade, ou seja, essas mesmas regiões foram ativadas quando homens homossexuais e mulheres heterossexuais foram expostos a rostos de homens. O tálamo possui conexões com o córtex medial orbitofrontal, o qual, por sua vez, representa o valor de recompensa a estímulos sensoriais, como rostos de potenciais parceiros sexuais. Além disso, essa região parece ser importante no processamento de dicas faciais, necessárias para a interação social (KRANZ e ISHAI, 2006).

Seguindo a mesma linha, outro grupo realizou um estudo com homens homo e heterossexuais, nos quais ambos foram expostos a estímulos visuais sexualmente excitantes (tanto homo quanto heterossexuais) e sexualmente neutros. Como pode-se observar na Figura 16, ambos apresentaram grande ativação bilateral na região occipitotemporal quando apresentados a estímulos excitantes correspondentes à orientação sexual (casais homossexuais para os homens homossexuais e vice-versa). A ativação dessa área, a qual abriga o hipotálamo, é característica de excitação sexual. Quando os dois grupos foram sujeitos a estímulos excitantes opostos à

orientação sexual (casais homossexuais para homens heterossexuais e vice-versa), entretanto, não houve nenhuma ativação hipotalâmica significativa, tanto para os homo quanto para os heterossexuais. Houve, no entanto, uma intensa ativação bilateral da ínsula, o que pode estar relacionado com uma resposta aversiva (PAUL *et al*, 2008).

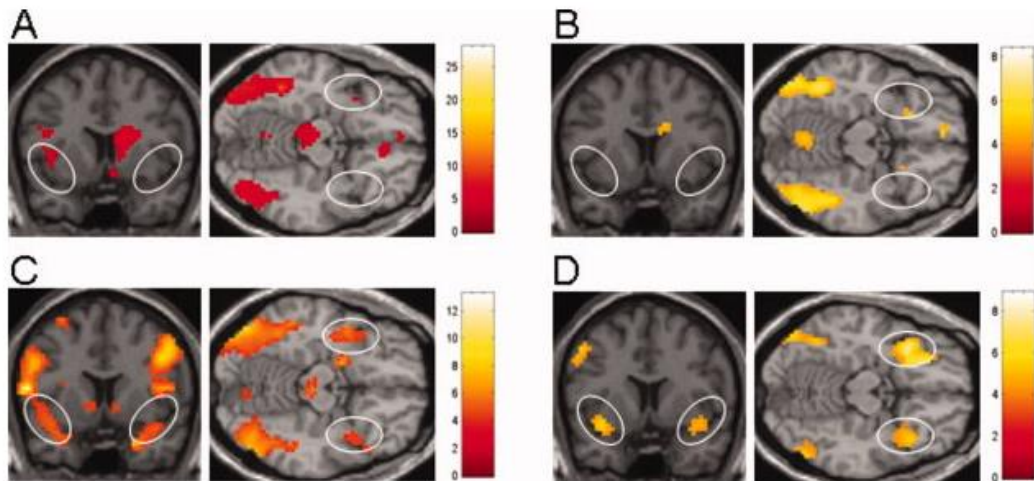


FIGURA 16 - ATIVAÇÃO BILATERAL DA REGIÃO OCCIPTO-TEMPORAL EM RESPOSTA A ESTÍMULOS EXCITANTES CORRESPONDENTES À ORIENTAÇÃO SEXUAL EM HOMENS HETEROSSEXUAIS (A) E HOMOSSEXUAIS (B). ATIVAÇÃO DA ÍNSULA EM RESPOSTA A ESTÍMULOS EXCITANTES DA ORIENTAÇÃO SEXUAL OPOSTA A SUA EM HOMENS HETEROSSEXUAIS (C) E HOMOSSEXUAIS (D).

FONTE: PAUL *et al* (2008)

4.5. Possíveis Interferentes da Diferenciação Sexual Cerebral

Sabe-se que existem substâncias que possuem atividade endócrina, interferindo no equilíbrio principalmente dos eixos HPG e HPA. São os chamados desreguladores endócrinos, os quais podem interferir na produção, no armazenamento, na liberação, no transporte, no metabolismo, no sítio de ligação ou na eliminação de hormônios (KAVLOCK *et al*, 1996).

Estudos sobre os desreguladores endócrinos começaram a ser realizados na década de 50, os quais conferiram uma atividade estrogênica para o DDT, o até então praguicida organoclorado “milagroso” (BURLINGTON e LINDEMAN, 1950). Rachel Carson (1962) publicou o livro Primavera Silenciosa (*Silent Spring*), o qual aborda os

riscos do uso de praguicidas tanto para os humanos quanto para o ecossistema. Desde então, diversos artigos vêm sendo publicados, os quais correlacionam atividade endócrina a contaminantes ambientais e suas consequências para o sistema reprodutivo de animais e humanos. Na década de 70 correlacionou-se o aparecimento de adenocarcinoma vaginal em jovens que foram expostas, no período intrauterino, ao estrógeno sintético DES, utilizado até então para prevenir o aborto espontâneo (HERBST *et al*, 1971). Colborn e colaboradores (1997) publicaram uma revisão contendo evidências científicas dessa correlação, no livro *Nosso Futuro Roubado (Our Stolen Future)*. No ano seguinte ficou estabelecido que a *US Environmental Protection Agency* (US EPA) deveria investigar efeitos de substâncias químicas comerciais e contaminantes ambientais em processos biológicos abrangendo hormônios tireoideanos, estrogênio e androgênio, tanto em humanos como em outros animais (EDSTAC, 1998). O intuito disso era determinar quais substâncias atuam no sistema endócrino, desregulando-o. Com toda essa atenção aos desreguladores endócrinos, agências governamentais aplicaram medidas restritivas para o uso e fabricação desses xenobióticos, levando as indústrias produtoras dessas substâncias a se deslocarem para países subdesenvolvidos, os quais as legislações não são tão rigorosas (MORAES *et al*, 2008). No Brasil, por exemplo, até hoje são encontrados, em alguns alimentos, agrotóxicos (potenciais desreguladores endócrinos) acima da quantidade permitida ou até mesmo ilegais (ANVISA, 2014).

Diversas categorias de substâncias químicas como os pesticidas (herbicidas, fungicidas e inseticidas), os plastificantes, os surfactantes, os hidrocarbonetos poliaromáticos halogenados e os fitoestrógenos, por exemplo, podem ser classificados como desreguladores endócrinos (MORAES *et al*, 2008). Os hormônios, como já abordados, são importantes para diversas funções fisiológicas. Uma sinalização estrogênica, androgênica e tireoideana adequada são essenciais para o desenvolvimento embrionário e atividade reprodutiva (BOARETO *et al*, 2009). Além disso, há evidências de que algumas patologias, como o câncer de mama e o de testículo, sofrem grande influência hormonal (KOIFMAN e PAUMGARTTEN, 2002). Deste modo, percebe-se que é possível que a exposição a desreguladores endócrinos seja capaz de acarretar em alterações fisiológicas, podendo levar a uma condição anormal ou patológica.

Existem alguns mecanismos pelos quais os desreguladores endócrinos atuam:

(1) indução de enzimas do metabolismo hormonal, como por exemplo a ação de

derivados do DDT sobre a monooxigenase hepática, a qual é responsável pelo metabolismo da testosterona; (2) interação com receptores hormonais, tanto por meio de sua ativação, como ocorre com o DDT em receptores estrogênicos, quanto através de sua inibição, como é o caso do DDE (metabólito do DDT) em receptores androgênicos (MORAES *et al*, 2008); (3) alteração na regulação da expressão gênica (BOARETO *et al*, 2009), ação do TCDD, o qual diminui a expressão de receptores de esteroides (MORAES *et al*, 2008); (4) desregulação de vias sinalizadoras neurais e imunológicas (BOARETO *et al*, 2009).

Os órgãos que possuem uma maior influência dos desreguladores endócrinos e, portanto, os que sofrem maior risco de ter seu desenvolvimento prejudicado em uma exposição aos mesmos durante a vida intrauterina são os que contêm receptores hormonais. Os órgãos sexuais são os mais vulneráveis, como por exemplo, as glândulas mamárias, a tuba uterina, o útero, o cérvix e a vagina em fetos do sexo feminino e a próstata, a vesícula seminal, o epidídimo e o testículo em fetos do sexo masculino. Além disso, o cérebro, o sistema músculo-esquelético, a tireoide, o fígado, o rim e o sistema imune também podem ser afetados pelos mesmos, por meio de hormônios esteroidais (COLBORN *et al*, 1993).

4.6. Exemplos de Interferentes com atividade estrogênica

O estrogênio regula atividades como diferenciação sexual, desenvolvimento e maturação dos sistemas nervoso central, cardiovascular, imune, reprodutivo e urogenital. Portanto, esses sistemas podem ser alvos das ações de desreguladores endócrinos (BOARETO *et al*, 2009).

Os desreguladores endócrinos com atividade estrogênica podem provocar tanto respostas genômicas como não genômicas, por meio de diversas maneiras, dentre elas: se ligando a proteínas citosólicas (receptores intracelulares), deslocando-se para o núcleo, atuando como fatores de transcrição; podem se ligar a receptores de membrana acoplados à proteína G, ativando adenilato ciclase, causando um aumento do AMPc, o qual ativa vias de sinalizações; se ligando a receptores nucleares, os quais podem agir fora do núcleo, atuando em proteínas regulatórias; e, por último, ativando outros receptores que não os estrogênicos, mediando respostas

diferentes, como por exemplo as dos neurotransmissores (KUIPER *et al*, 1998). Exemplos dessa classe de desreguladores endócrinos são o bisfenol A (presentes em produtos plásticos), alguns pesticidas, como o metoxicloro, fitoestrógenos e alguns fármacos, como a fluoxetina.

4.6.1. Bisfenol A (BPA)

Como comentado anteriormente, o BPA é utilizado como monômero para a produção de plásticos de policarbonato (HOWDESHELL *et al*, 1999). Essa substância é liberada do plástico quando autoclavada, o que ocorre depois que a comida é embalada (NAGAO *et al*, 1999). Um estudo realizado nos EUA encontrou BPA na urina de 92,6% da população estudada, sendo que em crianças essa concentração era maior do que em adolescentes e, por fim, em adolescentes a concentração era maior do que em adultos (CELAFAT *et al*, 2008).

Em estudos com animais, a exposição pré-natal a doses achadas no ambiente de BPA acelerou o aparecimento da puberdade em ratas (HOWDESHELL *et al*, 1999). Sabe-se que o BPA é modulador de receptores clássicos estrogênicos, o ER α e o ER β (KUNDAKOVIC *et al*, 2013). Como esses receptores estão presentes em áreas cerebrais de maneira dimórfica entre os sexos, sendo maior em fêmeas, é razoável se pensar que o BPA pode afetar essas áreas, podendo alterar certos comportamentos dimórficos. Em um estudo no qual ratas grávidas foram expostas ao BPA, não houve alteração no volume do SND-POA da ninhada, entretanto encontrou-se inversão sexual no tamanho do *locus coeruleus*, isto é, nas fêmeas expostas, essa estrutura era menor do que em machos, o inverso do que ocorreu no grupo controle. Ainda, o comportamento no campo-aberto de machos expostos ao BPA foi muito similar ao comportamento de fêmeas do grupo controle, ou seja, permaneceram mais tempo no centro, percorreram distâncias maiores e se levantaram com maior frequência (KUBO *et al*, 2003). Um estudo mais recente, entretanto, encontrou um aumento no tamanho do SND-POA de machos expostos pré- e pós-natal a baixas doses de BPA, o que se assimila com a exposição humana (HE *et al*, 2012). Outro estudo com ratos dando enfoque às modificações que a exposição pós-natal ao BPA causa na AVPV demonstrou que essa substância tem a capacidade de feminilizar esse núcleo hipotalâmico em machos por meio do aumento de neurônios expressando

tiroxina-hidroxilase (PATISAUL *et al*, 2006). Já a exposição pré-natal a baixas doses de BPA demonstrou alteração na expressão de ER α e ER β em camundongos, sendo que os machos tiveram uma expressão similar a das fêmeas no hipotálamo (ER α e ER β), hipocampo e córtex pré-frontal (ER β). Essa modificação causada pelo BPA pode ser decorrente da alteração no padrão de metilação das histonas, ou seja, pode ser mediado por um mecanismo epigenético. Essa teoria é sustentada pelo fato de que o dimorfismo sexual na expressão de DNMT3 no córtex e de DNMT1 no hipotálamo, proteínas envolvidas na metilação do DNA, foi revertido pela exposição pré-natal a baixas doses de BPA (KUNDAKOVIC *et al*, 2013).

Além de estudos em roedores, já foram realizados estudos abordando a exposição ao BPA em primatas não humanos. Neigishi e colaboradores (2014) estudaram o comportamento de macacos cynomolgus jovens expostos ao BPA no período pré-natal. Quando colocados em uma caixa junto de outro macaco do mesmo sexo, observou-se a inversão sexual no comportamento exploratório (no grupo controle ocorreu em maior quantidade em machos, ao passo que no grupo exposto foi mais evidente em fêmeas), ou seja, esse comportamento foi feminilizado. Ainda, houve uma redução do comportamento sexual de apresentação em machos expostos ao BPA. Esse estudo em macacos converge com os achados em roedores, reforçando ainda mais a possibilidade dessas modificações em decorrência do BPA ocorrerem em humanos também, uma vez que essas duas espécies se assemelham fisiologicamente.

4.6.2. Soja

A soja é um grão rico em proteínas, fibras, antioxidantes e livre de colesterol e lactose, propriedades que a fazem ser muito popular e difundida (PATISAUL, 2016). Além disso, está sendo utilizada como prevenção e tratamento do câncer, da osteoporose e de problemas cardíacos (PATISAUL *et al*, 2001). Entretanto, esse grão contém fitoestrógenos, componentes naturais de plantas, os quais se assemelham estruturalmente e fisiologicamente ao estrógeno (biochanina A, genisteína, formononetina e daidzeína) o que faz dele um alimento com ação hormonal (PATISAUL, 2016), podendo ser classificada, de certo modo, como desregulador endócrino. Chandraredy e colaboradores (2008) publicaram três casos clínicos de

mulheres com 35, 43 e 56 anos, as quais faziam uso de soja (leite, tofu, proteína...), e tiveram sintomas como dismenorreia, leiomioma e infertilidade revertidos após a interrupção do uso da soja. Isso evidencia os efeitos da soja no eixo HPG.

Sabe-se que os fitoestrógenos se ligam tanto a receptores ER α quanto a ER β , sendo esse último com maior afinidade (KUIPPER *et al*, 1998). É importante lembrar que o ER β está presente em grande quantidade no núcleo paraventricular hipotalâmico, uma região importante para a regulação de comportamentos reprodutivos, sociais e relacionados ao estresse. Encontra-se, ainda, em maior quantidade no hipocampo e no córtex de adultos. Uma vez ligados aos receptores, os fitoestrógenos podem atuar como agonistas parciais, iniciando respostas genômicas e não genômicas, porém, dependendo do nível de exposição, pode atuar também como antagonista, assim como em outras vias, alterando o eixo HPG (PATISAUL, 2016). Patisaul e colaboradores (2001) estudaram os efeitos de fitoestrógenos encontrados na soja no comportamento sexual e na expressão de ER α e ER β no cérebro de ratas. Os fitoestrógenos pareceram reduzir o comportamento de lordose nas ratas, além de aumentar a expressão de ER β no núcleo paraventricular e diminuir a de ER α no núcleo ventromedial. Esses resultados são opostos aos encontrados com o hormônio 17 β -estradiol, sugerindo que os fitoestrógenos presentes na soja sejam antiestrogênicos.

Em um outro estudo, entretanto, a exposição tanto pré- quanto pós-natal a fitoestrógenos aumentou o SND-POA apenas de ratos machos, isto é, houve uma hipermasculinização dessa região (SCALLET *et al*, 2014). Esse resultado sugere que durante todo esse tempo de exposição ao fitoestrógeno, esse composto mimetizou as ações do estradiol, masculinizando o cérebro de ratos, ou seja, é um composto estrogênico. Ainda, ao avaliar os efeitos da exposição pós-natal de fitoestrógeno no funcionamento hormonal em fêmeas, constatou-se que esse composto adiantou o aparecimento da puberdade (medido através na abertura vaginal em fêmeas), suprimiu a liberação de GnRH por meio do receptor ER α , além de reduzir a densidade de kisspeptina (estimuladora do GnRH) no AVPV. Isso indica que o prejuízo na regulação no GnRH pode ser o causador para as alterações reprodutivas encontradas em mulheres que são expostas a fitoestrógenos (BATEMAN e PATISAUL, 2008).

Os estudos, apesar se serem contraditórios em relação ao mecanismo de ação dos fitoestrógenos da soja, mostram claramente que esses compostos são

desreguladores endócrinos e, portanto, podem modificar regiões cerebrais se ingeridas em períodos críticos do desenvolvimento.

4.6.3. Fluoxetina

Muitas mulheres, durante a gestação e/ou no período pós-parto fazem o uso de antidepressivos, uma vez que a prevalência da depressão aumenta de 10 a 20% nessas fases (MÜLLER *et al*, 2013). O antidepressivo mais utilizado nessas situações é a fluoxetina, um inibidor da receptação de serotonina. Desse modo, é importante ressaltar que esse fármaco atravessa a membrana placentária, além de ser secretado no leite, durante a lactação. Portanto, fetos e crianças estão sofrendo uma exposição a essa substância em um período crítico do desenvolvimento, o que pode acarretar em alterações na diferenciação sexual e na formação do sistema nervoso central, caso esse fármaco seja um desregulador endócrino. Um estudo realizado por Müller e colaboradores (2012) sugere que a fluoxetina tem atividade estrogênica. O mesmo grupo, em 2013, demonstrou que uma alta dose de fluoxetina possui toxicidade fetal, uma vez que ratos recém-nascidos tinham baixo peso, além de alterações anatômicas e neurológicas, como piloereção e rigidez muscular. Os filhotes também apresentaram uma hiperestimulação do eixo HPA, causando um aumento na produção de androgênios, os quais são convertidos em estrógenos pela aromatase (MÜLLER *et al*, 2013). Outro estudo indicou que a exposição via materna à fluoxetina diminuiu a distância anogenital de machos recém-natos, alterou o comportamento sexual de machos adultos e reduziu o SDN-POA dos filhotes (RAYEN *et al*, 2013). Essa redução ser explicada pela hipótese de que a serotonina tem um papel importante na completa masculinização do cérebro, uma vez que a administração de agonista 5-HT₂ em machos, por volta da 2^a e 3^a semana pós-natal (período de baixa concentração de serotonina), diminuiu o tamanho a SDN-POA e a AVPV (MURRAY *et al*, 2004). São necessários mais estudos, tanto em ratos, quanto em primatas não humanos, a fim de se ter uma melhor avaliação dos efeitos da fluoxetina no cérebro em desenvolvimento. Entretanto, pelos estudos já realizados, pode-se perceber que esse fármaco altamente utilizado por gestantes e lactantes é um desregulador endócrino e pode alterar áreas cerebrais dimórficas, podendo, conseqüentemente, ocasionar numa modificação no comportamento sexual.

4.7. Exemplos de Interferentes com atividade antiandrogênica

Como já comentado, a testosterona e outras substâncias semelhantes se ligam com seu receptor intracelular AR, causando uma mudança conformacional nesse, o que previne sua degradação por enzimas proteolíticas. Já as substâncias antiandrogênicas, as quais atuam, em sua grande maioria, como antagonistas competitivos do AR, induzem uma mudança conformacional diferente da dos agonistas, pois sua afinidade com o receptor não é tão alta. Essa diferença impede a ligação do AR com o DNA (KELCE e WILSON, 1997). Exemplos desse tipo de substância são a flutamida (fármaco) e os ftalatos (plastificantes). Essa classe de desreguladores endócrinos afetam, principalmente, o desenvolvimento e a maturação de órgãos sensíveis a androgênios de fetos do sexo masculino (BOARETO *et al*, 2009). No sexo feminino pode causar câncer de mama (KELCE e WILSON, 1997). A exposição intrauterina a esses xenobióticos podem ocasionar diversas consequências, como alteração no desenvolvimento neuroendócrino e, por conseguinte, no comportamento, órgãos reprodutivos com tamanhos e pesos diminuídos e malformação na genitália externa (BOARETO *et al*, 2009).

4.7.1. Ftalatos

O ftalato é uma classe de substância química utilizada como aditivo na forma de plastificante ou agente amaciador de PVC. Existem ftalatos de baixo peso molecular, como por exemplo o DMP, o DEP, o DBP, e os de alto peso molecular, como o BzBP, o DOP, o DiDP, entre outros. O primeiro grupo é encontrado em cosméticos, em utensílios médicos e até em revestimentos de comprimidos farmacêuticos, como o omeprazol. Já o último, pode estar presente em embalagens, mamadeiras e brinquedos, aumentando a flexibilidade e a durabilidade (EJAREDAR *et al*, 2015).

Esses químicos não se ligam covalentemente à matriz polimérica, o que ocasiona em sua lixiviação, aumentando o nível de exposição (MODOVNIK *et al*, 2014). Portanto, a exposição a esse desregulador endócrino ocorre por meio da ingestão, da respiração, do toque na pele e até mesmo da transfusão de sangue

(COLBORN *et al*, 1997). Por ser uma molécula lipofílica, tem a capacidade de atravessar a barreira placentária, além de ser eliminado no leite materno, favorecendo a exposição de fetos e recém-nascidos, o que é preocupante (EJAREDAR *et al*, 2015). Mesmo possuindo uma baixa toxicidade, estudos mostram que o sistema reprodutivo é altamente sensível a esses desreguladores endócrinos (MARTINO-ANDRADE e CHAHOUD, 2010).

A exposição pré-natal de ratos a ftalatos causa malformações no sistema reprodutivo de machos, como a redução da distância anogenital, hipospádias, desenvolvimento incompleto e descida incompleta dos testículos (SAILLENFAIT *et al*, 2009). Ainda, sua exposição pós-natal também causa alterações no testículo, como a diminuição de seu peso, atrofia dos túbulos seminíferos e degeneração das células germinativas (MARTINO-ANDRADE e CHAHOUD, 2010). Os ftalatos, entretanto, não atuam como desreguladores endócrinos antiestrogênicos clássicos, os quais se ligam ao AR antagonizando-o (FURR *et al*, 2014). Ao invés disso, impedem a maturação das células de Leydig e ocasionam um déficit de testosterona no período pré-natal (MYLCHREEST *et al*, 2002), hormônio essencial tanto para o desenvolvimento do sistema reprodutivo masculino quanto para o desenvolvimento cerebral adequado. Os ftalatos também parecem reduzir a expressão de cerca de 30 genes no testículo fetal, alguns envolvidos no processo de síntese e transporte de hormônios esteroidais (GRAY JR *et al*, 2016). Em 2005 foi publicado o primeiro estudo em humanos que correlacionou a exposição pré-natal a ftalatos à diminuição da distância anogenital em recém-nascidos do sexo masculino. Houve, ainda, prejuízo nas descidas dos testículos (SWAN *et al*, 2005).

Além dos danos causados na diferenciação sexual, estudos em roedores mostraram que a exposição pré- e pós-natal a ftalatos prejudicou a memória espacial de ratas, as quais tiveram um desempenho similar ao de ratos controle (masculinização do comportamento) (BOBERG *et al*, 2011). Alterações cognitivas também foram observadas em humanos, nos quais a exposição intrauterina a ftalatos durante o 3º trimestre de gestação diminuiu o MDI (Índice de Desenvolvimento Mental) em meninos de 6 meses de idade (KIM *et al*, 2011). Os ftalatos parecem reduzir a densidade neuronal hipocampal no CA3 de ratos machos (SMITH *et al*, 2011), o que explicaria as alterações cognitivas em bebês do sexo masculino. Os ftalatos também diminuem a densidade de neurônios imaturos no giro denteado (SMITH *et al*, 2011), uma área sexualmente dimórfica.

Todas as alterações no comportamento sexual já bem descritas na literatura e as novas descobertas de alterações cerebrais morfológicas levam a seguinte pergunta: será que a exposição precoce a ftalatos, no período crítico de desenvolvimento cerebral, pode alterar a futura percepção da identidade sexual dos fetos? Swan e colaboradores (2010) reforçaram essa hipótese ao correlacionar a exposição a ftalatos durante a gestação com uma pontuação baixa no PSAI (Inventário de Atividades Pré-Escolares) de meninos, indicando um comportamento de brincadeira mais feminilizado. Esse inventário leva em conta o tipo de brinquedo e as atividades que a criança mais tem contato, além das características da criança.

4.7.2. Barbitúricos

Apesar dos benzodiazepínicos terem, em grande parte, substituído os barbitúricos por serem mais seguros, muitos fármacos possuem barbitúricos em sua composição, desde aqueles prescritos para reumatismo e convulsões à insônia e enjoos. Portanto, muitas gestantes podem ser expostas a essa classe de fármacos. Estudos com ratos machos indicam que a exposição pré-natal a barbitúricos diminui o número de montas quando esses se tornam adultos. Quando expostos logo após o nascimento, ainda no período crítico do desenvolvimento cerebral, os ratos também mostraram um decréscimo no número de montas, além de reduzirem o número de penetrações e de ejaculações (REINISCH e SANDERS, 1982). Ainda, outros estudos demonstraram que a exposição tanto pré- quanto pós-natal a barbitúricos geraram anormalidades genitais nos ratos, oriundas da deficiência de testosterona (DESSENS *et al*, 1999). Pode-se deduzir, com isso, que os barbitúricos têm um efeito antiandrogênico, possivelmente interferindo na masculinização cerebral, uma vez que em outros tipos de tarefas (dependentes de determinadas regiões cerebrais) as quais ambos os sexos apresentam respostas diferentes, como o campo aberto e a esquiwa passiva, os machos expostos a barbitúricos tiveram respostas tipicamente femininas (REINISCH e SANDERS, 1982). Um estudo observacional em humanos comparando a identidade e o comportamento de gênero entre sujeitos expostos a barbitúricos no período gestacional e sujeitos controles (com idades, sexos e idades maternas semelhantes) não mostrou diferença estatística, entretanto os primeiros tenderam a

ter maior comportamento transexual e transtorno de identidade de gênero do que os últimos (DESSENS *et al*, 1999).

4.7.3. Nicotina

Sabe-se que o uso de cigarro durante a gravidez pode causar diversos prejuízos para o feto, dentre eles o aborto, o nascimento pré-maturo, a diminuição do peso de nascimento, o aumento do risco de doenças respiratórias e déficits cognitivos (LAMBERS e CLARK, 1996). Além dos prejuízos neurológicos, estudos com ratos demonstraram que a exposição no período gestacional à nicotina diminui o pico plasmático de testosterona no 18^a dia gestacional, além de aumentar a preferência pela sacarose de ratos machos, um comportamento sexualmente dimórfico que costuma ser maior em fêmeas (LICHTENSTEIGER e SCHLUMPF, 1985). Ainda, ratos machos expostos à nicotina durante o período gestacional tiveram a atividade da aromatase reduzida no 6^a dia pós-natal, assemelhando-se às fêmeas (VON ZIEGLER *et al*, 1991). Isso pode afetar a masculinização cerebral, podendo acarretar em uma modificação no comportamento desses machos. O oposto da ideia de que a nicotina desmasculiniza/feminiliza o cérebro, um estudo realizado em humanos através de questionários correlacionou a exposição à nicotina nos dois primeiros meses gestacionais com o homossexualismo em mulheres, mas não em homens. Nesse trabalho, quanto maior o nível de exposição, maior a correlação com a homossexualidade, sendo que a exposição intermediária foi relacionada com o bissexualismo em mulheres (ELLIS e COLE-HARDING, 2001).

4.7.4. Estresse Maternal

O estresse elevado no período gestacional também parece afetar a diferenciação sexual cerebral dos fetos. Estudos com ratos mostram que o estresse materno em períodos críticos do desenvolvimento fetal diminui significativamente o comportamento sexual de machos adultos (ANDERSON *et al*, 1986; RHEES *et al*,

1999), o que pode estar relacionado com a redução do volume do SDN-POA (ANDERSON *et al*, 1985; ANDERSON *et al*, 1986) e com o aumento da AVPV de machos, mas não de fêmeas (RHEES *et al*, 1999). O estresse maternal parece, ainda, diminuir a quantidade de tirosina hidroxilase no AVPV dos mesmos (RAYEN *et al*, 2013). Essa feminilização das áreas cerebrais sexualmente dimórficas pode ser decorrente da redução dos níveis de testosterona, causada pela baixa atividade da aromatase no hipotálamo (WEISZ *et al*, 1982; RHEES *et al*, 1999). Essa redução dos níveis de testosterona fetal decorrente do estresse materno foi encontrada também em macacos rhesus (KAPOOR *et al*, 2016). Portanto, o aumento dos níveis de glicocorticoides (principalmente o cortisol) materno em resposta ao estresse parece regular a atividade da aromatase (WEINSTOCK, 2007). Estudos mais recentes mostraram que o estresse na fase gestacional pode reduzir também o BNST de filhotes machos, ocasionando o aumento do tempo para a primeira monta (RAYEN *et al*, 2013). Um estudo realizado em 1988 em humanos, no qual se aplicou um questionário às mães de mulheres e homens homo e heterossexuais sobre o grau de estresse que tiveram durante a gravidez, sugeriu que estresse severo durante o 2º semestre de gravidez foi o mais crítico, podendo ter influenciado na orientação sexual dos homens homossexuais (ELLIS *et al*, 1988). Estudos mais recentes mostram que o cérebro do feto feminino tem maior capacidade de adaptação aos altos níveis de cortisol do que o feto masculino (KIM *et al*, 2016), ou seja, o estresse materno afeta os cérebros dos fetos masculinos e femininos de maneira diferente, podendo explicar a prevalência das modificações cerebrais e, por conseguinte, comportamentais, em machos. Outro estudo em humanos, mais recente, reforçou a ideia de que o estresse maternal pode aumentar a probabilidade de homossexualismo em homens (ELLIS e COLE-HARDING, 2001).

4.7.5. Paracetamol

Mais da metade das mulheres na Europa e nos EUA fazem o uso de analgésicos durante a gestação. O antiinflamatório não esteroideal (AINE) de escolha, nessa situação, é o paracetamol, sendo considerado o mais seguro para o feto (ØSTENSEN *et al*, 2006). Um estudo no qual mães responderam um questionário

sobre o uso de analgésicos durante a gestação evidenciou que muitas não os consideravam como um medicamento. Ainda, 66,5% disseram fazer o uso de analgésicos devido a dores de cabeça somente (KRISTENSEN *et al*, 2010), demonstrando o uso disseminado dessa classe de fármacos mesmo na gestação. Esse mesmo estudo correlacionou o uso de AINES no período pré-natal com uma maior incidência de criptorquidismo, sendo que essa incidência aumentava à medida que o número de AINES utilizados era maior (paracetamol e aspirina/ibuprofeno, por exemplo) (KRISTENSEN *et al*, 2010). Snijder e colaboradores (2012) acharam resultados semelhantes somente com o paracetamol, indicando que esse fármaco possui uma ação antiandrogênica. Isso pode ser explicado pela redução da testosterona plasmática que o paracetamol causa, estudada em um modelo de xenoenxerto de testículo fetal (VAN DEN DRIESCHE *et al*, 2015). A redução da testosterona por esse fármaco pode ser decorrente de seu mecanismo de ação para aliviar a dor, ou seja, através da diminuição da síntese de prostaglandinas pela enzima COX (GUPTA e GOLDMAN, 1986).

Como visto anteriormente, a aromatização da testosterona é extremamente importante para a masculinização cerebral. Sabe-se, ainda, que as prostaglandinas são importantes no período de desenvolvimento para a estabilização e formação de sinapses no SDN-POA de ratos machos (MCCARTHY *et al*, 2015), permitindo uma futura masculinização do comportamento. Surge, portanto, a seguinte questão: o uso de paracetamol durante a gestação, além de alterar a diferenciação sexual, pode causar uma modificação na masculinização do cérebro de fetos masculinos?

5. CONCLUSÕES

Pôde-se compreender, com esse estudo, a importância do ambiente hormonal durante a gestação, o qual irá originar dimorfismos sexuais em regiões sensíveis no cérebro em desenvolvimento.

Conclui-se, portanto, que a exposição pré-natal a substâncias com potencial de desregular o sistema endócrino pode induzir alterações em áreas cerebrais sexualmente dimórficas, originando, possivelmente, um impacto na futura identidade de gênero e orientação sexual do indivíduo.

6. REFERÊNCIAS

ABRIL, A. del; SEGOVIA, S.; GUILLAMÓN, A. The bed nucleus of the stria terminalis in the rat: regional sex differences controlled by gonadal steroids early after birth. **Developmental Brain Research**, v. 32, n. 2, p. 295-300, 1987.

ACHERMANN, J. C.; ITO, M.; ITO, M.; HINDMARSH, P. C.; JAMESON, J. L. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. **Nature genetics**, v. 22, n. 2, p. 125-126, 1999.

ALLEN, L. S.; HINES, M.; SHRYNE, J. E.; GORSKI, R. A. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. **The Journal of Neuroscience**, v. 9, n. 2, p. 497-506, 1989.

ALLEN, L. S.; RICHEY, M. F.; CHAI, Y. M.; GORSKI, R. A. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. **The Journal of Neuroscience**, v. 11, n. 4, p. 933-942, 1991.

ALLEN, L. S.; GORSKI, R. A. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 89, n. 15, p. 7199-7202, 1992.

AMATEAU, S. K.; MCCARTHY, M. M. A novel mechanism of dendritic spine plasticity involving estradiol induction of prostaglandin-E2. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 19, p. 8586-8596, 2002.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos (PARA): Relatório complementar relativo à segunda etapa das análises de amostras coletadas em 2012**. Brasília, 2014. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117818/Relat%25C3%25B3rio%2BPARA%2B2012%2B2%25C2%25AA%2BEtapa%2B-%2B17_10_14-Final.pdf/3bc220f9-8475-44ad-9d96-cbbc988e28fa. Acesso em: 08/06/2016.

ANDERSON, D. K.; RHEES, R. W.; FLEMING, D. E. Effects of prenatal stress on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA) of the rat brain. **Brain Research**, v. 332, n. 1, p. 113-118, 1985.

ANDERSON, R. H.; FLEMING, D. E.; RHEES, R. W.; KINGHORN, E. Relationships between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats. **Brain Research**, v. 370, n. 1, p. 1-10, 1986.

ARENDASH, G. W.; GORSKI, R. A. Effects of discrete lesions of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area or other medial preoptic regions on the sexual behavior of male rats. **Brain research bulletin**, v. 10, n. 1, p. 147-154, 1983.

AUGER, A. P.; TETEL, M. J.; MCCARTHY, M. M. Steroid receptor coactivator-1 (SRC-1) mediates the development of sex-specific brain morphology and behavior. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 13, p. 7551-7555, 2000.

BANGASSER, D. A.; CURTIS, A.; REYES, B. A.; BETHEA, T. T.; PARASTATIDIS, I.; ISCHIROPOULOS, H.; VALENTINO, R. J. Sex differences in corticotropin-releasing factor receptor signaling and trafficking: potential role in female vulnerability to stress-related psychopathology. **Molecular psychiatry**, v. 15, n. 9, p. 896-904, 2010.

BAKKER, J.; BAUM, M. J. Role for estradiol in female-typical brain and behavioral sexual differentiation. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 29, n. 1, p. 1-16, 2008.

BAO, A. M.; SWAAB, D. F. Gender difference in age-related number of corticotropin-releasing hormone-expressing neurons in the human hypothalamic paraventricular nucleus and the role of sex hormones. **Neuroendocrinology**, v. 85, n. 1, p. 27-36, 2007.

BAO, A. M.; SWAAB, D. F. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 32, n. 2, p. 214-226, 2011.

BARR, C. S.; NEWMAN, T. K.; BECKER, M. L.; PARKER, C. C.; CHAMPOUX, M.; LESCH, K. P.; HIGLEY, J. D. The utility of the non-human primate model for studying gene by environment interactions in behavioral research. **Genes, Brain and Behavior**, v. 2, n. 6, p. 336-340, 2003.

BATEMAN, H. L.; PATISAUL, H. B. Disrupted female reproductive physiology following neonatal exposure to phytoestrogens or estrogen specific ligands is associated with decreased GnRH activation and kisspeptin fiber density in the hypothalamus. **Neurotoxicology**, v. 29, n. 6, p. 988-997, 2008.

BAY, K.; ASKLUND, C.; SKAKKEBAEK, N. E.; ANDERSSON, A. M. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 20 n. 1, p. 77-90, 2006.

BIASON-LAUBER, A.; KONRAD, D.; NAVRATIL, F.; SCHOENLE, E. J. A WNT4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46, XX woman. **New England Journal of Medicine**, v. 351 n. 8, p. 792-798, 2004.

BINGAMAN, E. W., MAGNUSON, D. J., GRAY, T. S., & HANDA, R. J. Androgen inhibits the increases in hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH-Immunoreactivity following gonadectomy. **Neuroendocrinology**, v. 59, n. 3, p. 228-234, 1994.

BOARETO, A. C.; MULLER, J. C.; DALSENTER, P. R. Endocrine disrupting chemicals on the animal reproduction. In: DAHNOF L T. **Animal reproduction: new research developments**. New York: Nova Science Publishers Inc, 2009.

BOBERG, J.; CHRISTIANSEN, S.; AXELSTAD, M.; KLEDAL, T. S.; VINGGAARD, A. M.; DALGAARD, M.; HASS, U. Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats. **Reproductive Toxicology**, v. 31, n. 2, p. 200-209, 2011.

BOCKLANDT, S.; HORVATH, S.; VILAIN, E.; HAMER, D. H. Extreme skewing of X chromosome inactivation in mothers of homosexual men. **Human Genetics**, v. 118, n. 6, p. 691-694, 2006.

BREEDLOVE, S M. Sexual dimorphism in the vertebrate brain. **The Journal of Neuroscience**, v. 12 n. 11, p. 4133-4142, 1992.

BURGESS, L. H.; HANDA, R. J. Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats. **Endocrinology**, v. 131, n. 3, p. 1261-1269, 1992.

BURLINGTON, H; LINDEMAN, V. Effect of ddt on testes and secondary characters of white leghorn cockerels **Proc. Soc. Exp. Biol. Med**, v. 74, p. 48-51, 1950.

CARRUTH, L. L.; REISERT, I.; ARNOLD, A. P. Sex chromosome genes directly affect brain sexual differentiation. **Nature neuroscience**, v. 5, n. 10, p. 933-934, 2002.

CARSON, R. **Primavera Silenciosa**, São Paulo: Edições Melhoramentos, 1964.

CALAFAT, A. M.; YE, X.; WONG, L. Y.; REIDY, J. A.; NEEDHAM, L. L. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. **Environmental health perspectives**, p. 39-44, 2008.

CHANDRAREDDY, A., MUNEYYIRCI-DELALE, O., MCFARLANE, S. I., & MURAD, O. M. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 14, n. 2, p. 132-135, 2008.

CISTERNAS, C. D.; TOME, K.; CAEIRO, X. E.; DADAM, F. M.; GARCIA-SEGURA, L. M.; CAMBIASSO, M. J. Sex chromosome complement determines sex differences in aromatase expression and regulation in the stria terminalis and anterior amygdala of the developing mouse brain. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 414, p. 99-110, 2015.

CONSTANZO, L S. **Fisiologia**. 4^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

COLBORN, T.; DUMANOSKI, D.; MYERS, J. P. **O nosso futuro roubado**, Porto Alegre: LPM, 1997.

COLBORN, T.; VOM SAAL, F. S.; SOTO, A. M. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. **Environmental health perspectives**, v. 101, n. 5, p. 378, 1993.

DAVIS, A. M.; GRATTAN, D. R.; SELMANOFF, M.; MCCARTHY, M. M. Sex differences in glutamic acid decarboxylase mRNA in neonatal rat brain: implications for sexual differentiation. **Hormones and behavior**, v. 30, n. 4, p. 538-552, 1996.

DESSENS, A. B.; COHEN-KETTENIS, P. T.; MELLENBERGH, G. J.; POLL, N. V.; KOPPE, J. G.; & BOER, K. Prenatal exposure to anticonvulsants and psychosexual development. **Archives of sexual behavior**, v. 28, n. 1, p. 31-44, 1999.

DE VRIES, G. J.; RISSMAN, E. F.; SIMERLY, R. B.; YANG, L. Y.; SCORDALAKES, E. M.; AUGER, C. J.; ARNOLD, A. P. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 20, p. 9005-9014, 2002.

DEWING, P.; SHI, T.; HORVATH, S.; VILAIN, E. Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. **Molecular Brain Research**, v. 118, n. 1, p. 82-90, 2003.

DIMIANI, D.; DIAMANI, D.; RIBEIRO, T. M.; SETIAN, N. Sexo cerebral: um caminho que começa a ser percorrido. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 49 n. 1, p. 37-45, 2005.

EDELMANN, M. N.; AUGER, A. P. Epigenetic impact of simulated maternal grooming on estrogen receptor alpha within the developing amygdala. **Brain, behavior, and immunity**, v. 25, n. 7, p. 1299-1304, 2011.

Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC). **Final Report**, 1998. Disponível em: <<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-and-testing-advisory-committee-edstac-final>>. Acesso em 05/09/2016.

EJAREDAR, M.; NYANZA, E. C.; TEN EYCKE, K.; DEWEY, D. Phthalate exposure and childrens neurodevelopment: a systematic review. **Environmental research**, v. 142, p. 51-60, 2015.

ELLIS, L.; PECKHAM, W.; AMES, M. A.; BURKE, D. Sexual orientation of human offspring may be altered by severe maternal stress during pregnancy, 1988.

ELLIS, L.; COLE-HARDING, S. The effects of prenatal stress, and of prenatal alcohol and nicotine exposure, on human sexual orientation. **Physiology & Behavior**, v. 74, n. 1, p. 213-226, 2001.

EL-SHERBINY, M. Disorders of sexual differentiation: I. Genetics and pathology. **Arab journal of urology**, v. 11, n. 1, p. 19-26, 2013.

FERNÁNDEZ-GUASTI, A.; KRUIJVER, F. P.; FODOR, M.; SWAAB, D. F. Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus. **Journal of comparative neurology**, v. 425, n. 3, p. 422-435, 2000.

FORGER, N. G.; STRAHAN, J. A.; CASTILLO-RUIZ, A. Cellular and molecular mechanisms of sexual differentiation in the mammalian nervous system. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 40, p. 67-86, 2016.

FURR, J.; LAMBRIGHT, C.; WILSON, V. S.; FOSTER, P. M.; GRAY, L. E. A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. **Toxicological Sciences**, 2014.

GHAHRAMANI, N. M.; NGUN, T. C.; CHEN, P. Y.; TIAN, Y.; KRISHNAN, S.; MUIR, S.; PELLEGRINI, M. The effects of perinatal testosterone exposure on the DNA methylome of the mouse brain are late-emerging. *Biology of sex differences*, v. 5, n. 1, p. 1, 2014.

GORSKI, R. A.; GORDON, J. H.; SHRYNE, J. E.; SOUTHAM, A. M. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. **Brain research**, v. 148, n. 2, p. 333-346, 1978.

GORSKI, R. A. Sexual Differentiation of the Brain. **Reprod End and Bio**, v. 12, p 1-23, 1998.

GORSKI, R. A.; LOMBROSO, P. J. Development of the cerebral cortex: XV. Sexual differentiation of the central nervous system. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 38, n. 3, p. 344-346, 1999.

GOY, R. W.; BERCOVITCH, F. B.; MCBRAIR, M. C. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. **Hormones and behavior**, v. 22, n. 4, p. 552-571, 1988.

GRAY JR, L. E.; FURR, J.; TATUM-GIBBS, K. R.; LAMBRIGHT, C.; SAMPSON, H.; HANNAS, B. R.; FOSTER, P. M. Establishing the Biological Relevance of Dipentyl Phthalate Reductions in Fetal Rat Testosterone Production and Plasma and Testis Testosterone Levels. **Toxicological Sciences**, v. 149, n. 1, p. 178-191, 2016.

GUPTA, C.; GOLDMAN, A. S. The arachidonic acid cascade is involved in the masculinizing action of testosterone on embryonic external genitalia in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 83, n. 12, p. 4346-4349, 1986.

GUYTON, A C; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12^a ed. São Paulo: Elsevier, 2011.

HE, Z.; PAULE, M. G.; FERGUSON, S. A. Low oral doses of bisphenol A increase volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male, but not female, rats at postnatal day 21. **Neurotoxicology and teratology**, v. 34, n. 3, p. 331-337, 2012.

HEINLEIN, C. A.; CHANG, C. The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions. **Molecular endocrinology**, v. 16, n. 10, p. 2181-2187, 2002.

HERBST A.L.; ULFELDER, H. POSKANZER, D.C. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women, v. 284, n. 15, p. 878-881, 1971.

HINES, M.; ALLEN, L. S.; GORSKI, R. A. Sex differences in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat. **Brain research**, v. 579, n. 2, p. 321-326, 1992.

HOWDESHELL, K. L.; HOTCHKISS, A. K.; THAYER, K. A.; VANDENBERGH, J. G.; VOM SAAL, F. S. Environmental toxins: exposure to bisphenol A advances puberty. **Nature**, v. 401, n. 6755, p. 763-764, 1999.

HSU, H. K.; SHAO, P. L.; TSAI, K. L.; SHIH, H. C.; LEE, T. Y.; HSU, C. Gene regulation by NMDA receptor activation in the SDN-POA neurons of male rats during sexual development. **Journal of molecular endocrinology**, v. 34, n. 2, p. 433-445, 2005.

IMWALLE, D. B.; GUSTAFSSON, J. A.; RISSMAN, E. F. Lack of functional estrogen receptor β influences anxiety behavior and serotonin content in female mice. **Physiology & behavior**, v. 84, n. 1, p. 157-163, 2005.

JACOBSON, C. D.; CSERNUS, V. J.; SHRYNE, J. E.; GORSKI, R. A. The influence of gonadectomy, androgen exposure, or a gonadal graft in the neonatal rat on the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. **The Journal of Neuroscience**, v. 1, n. 10, p. 1142-1147, 1981.

JORDAN, B. K.; MOHAMMED, M.; CHING, S. T.; DÉLOT, E.; CHEN, X. N.; DEWING, P.; VILAIN, E. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. **The American Journal of Human Genetics**, v. 68, n. 5, p. 1102-1109, 2001.

KAPOOR, A.; LUBACH, G. R.; ZIEGLER, T. E.; COE, C. L. Hormone levels in neonatal hair reflect prior maternal stress exposure during pregnancy. **Psychoneuroendocrinology**, v. 66, p. 111-117, 2016.

KAVLOCK, R. J.; DASTON, G. P.; DEROSA, C.; FENNER-CRISP, P.; GRAY, L. E.; KAATTARI, S.; MILLER, R. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the US EPA-sponsored workshop. **Environmental health perspectives**, v. 104 n. Suppl 4, p. 715-740, 1996.

KELCE, W. R.; WILSON, E. M. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. **Journal of Molecular Medicine**, v. 75 n. 3, p. 198-207, 1997.

KIM, Y.; HA, E. H.; KIM, E. J.; PARK, H.; HA, M.; KIM, J. H.; KIM, B. N. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. **Environmental health perspectives**, v. 119, n. 10, p. 1495, 2011.

KIM, D. J.; DAVIS, E. P.; SANDMAN, C. A.; SPORNS, O.; O'DONNELL, B. F.; BUSS, C.; HETRICK, W. P. Prenatal Maternal Cortisol Has Sex-Specific Associations with Child Brain Network Properties. **Cerebral Cortex** 2016.

KIMURA, A.; STEVENSON, P. L.; CARTER, R. N.; MACCOLL, G.; FRENCH, K. L.; SIMONS, P. J.; HOLMES, M. C. Overexpression of 5-HT_{2C} receptors in forebrain leads to elevated anxiety and hypoactivity. **European Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 2, p. 299-306, 2009.

KNOTHE, H.; DETTE, G. A. Antibiotics in pregnancy: toxicity and teratogenicity. **Infection**, v. 13, n. 2, p. 49-51, 1985.

KOIFMAN, S.; PAUMGARTTEN, F. J. R. O impacto dos desreguladores endócrinos ambientais sobre a saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 2, p. 354-55, 2002.

KONKLE, A. T. M.; MCCARTHY, M. M. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain. **Endocrinology**, v. 152, n. 1, p. 223-235, 2011.

KRANZ, F.; ISHAI, A. Face perception is modulated by sexual preference. **Current biology**, v. 16, n. 1, p. 63-68, 2006.

KRISTENSEN, D. M.; HASS, U.; LESNÉ, L.; LOTTRUP, G.; JACOBSEN, P. R.; DESDOITS-LETHIMONIER, C.; BRUNAK, S. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. **Human Reproduction**, p. deq323, 2010.

KRUIJVER, F. P.; ZHOU, J. N.; POOL, C. W.; HOFMAN, M. A.; GOOREN, L. J.; SWAAB, D. F. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 5, p. 2034-2041, 2000.

KUBO, K.; ARAI, O.; OMURA, M.; WATANABE, R.; OGATA, R.; AOU, S. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. **Neuroscience research**, v. 45, n. 3, p. 345-356, 2003.

KULIK, L.; AMICI, F.; LANGOS, D.; WIDDIG, A. Sex differences in the development of social relationships in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). **International journal of primatology**, v. 36, n. 2, p. 353-376, 2015.

KUNDAKOVIC, M.; GUDSNUK, K.; FRANKS, B.; MADRID, J.; MILLER, R. L.; PERERA, F. P.; CHAMPAGNE, F. A. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 24, p. 9956-9961, 2013.

KUIPER, G. G.; CARLSSON, B. O.; GRANDIEN, K. A. J.; ENMARK, E.; HAGGBLAD, J.; NILSSON, S.; GUSTAFSSON, J. A. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . **Endocrinology**, v. 138, n. 3, p. 863-870, 1997.

KUIPER, G. G.; SHUGHRUE, P. J.; MERCHENTHALER, I.; GUSTAFSSON, J. Å. The estrogen receptor β subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 19, n. 4, p. 253-286, 1998.

KUIPER, G. G.; LEMMEN, J. G.; CARLSSON, B. O.; CORTON, J. C.; SAFE, S. H.; VAN DER SAAG, P. T.; GUSTAFSSON, J. A. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . **Endocrinology**, v. 139, n. 10, p. 4252-4263, 1998.

LAMBERS, D. S.; CLARK, K. E. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. **Seminars in perinatology** v. 20, n. 2, p. 115-126, 1996.

LAUBER, M.E.; SARASIN, A.; LICHTENSTEIGER, W. Transient sex differences of aromatase (CYP19) mRNA expression in the developing rat brain. **Neuroendocrinology** v. 66, p. 173-180, 1997.

LENZ, K. M.; SENGELAUB, D. R. Maternal licking influences dendritic development of motoneurons in a sexually dimorphic neuromuscular system. **Brain research**, v. 1092, n. 1, p. 87-99, 2006.

LENZ, K. M.; NUGENT, B. M.; MCCARTHY, M. M. Sexual differentiation of the rodent brain: dogma and beyond. **Front Neurosci**, v. 6, n. 10, p. 3389, 2012.

LINZER, D. H.; FISHER, S. J. The placenta and the prolactin family of hormones: regulation of the physiology of pregnancy. **Molecular Endocrinology**, v. 13, n. 6, p. 837-840, 1999.

LEPHART, E. D. Dimorphic expression of calbindin-D 28K in the medial basal hypothalamus from perinatal male and female rats. **Developmental brain research**, v. 96, n. 1, p. 281-284, 1996.

LEVAY S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. **Science**, v. 253 p. 1034-1037, 1991.

LICHTENSTEIGER, W.; SCHLUMPF, M. Prenatal nicotine affects fetal testosterone and sexual dimorphism of saccharin preference. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 23, n. 3, p. 439-444, 1985.

LUO, X.; IKEDA, Y.; PARKER, K. L. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. **Cell**, v. 77, n. 4, p. 481-490, 1994.

MARQUES, A. A.; BEVILAQUA, M. C. N.; FONSECA, A. M. P. da; NARDI, A. E.; THURET, S.; PEREIRA, G Gender Differences in the Neurobiology of Anxiety: Focus on Adult Hippocampal Neurogenesis. **Neural Plasticity** Article ID 5026713, 14 pages, 2016

MARTINO-ANDRADE, A. J.; CHAHOUD, I. Reproductive toxicity of phthalate esters. **Molecular nutrition & food research**, v. 54, n. 1, p. 148-157, 2010.

MCCARTHY, M. M.; ARNOLD, A. P. Reframing sexual differentiation of the brain. **Nature neuroscience**, v. 14, n. 6, p. 677-683, 2011.

MCCARTHY, M. M.; PICKETT, L. A.; VANRYZIN, J. W.; KIGHT, K. E. Surprising origins of sex differences in the brain. **Hormones and behavior**, v. 76, p. 3-10, 2015.

MELLO, M. P. D.; ASSUMPÇÃO, J. D. G.; HACKEL, C. Genes envolvidos na determinação e diferenciação do sexo. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 49 n. 1, p. 14-25, 2005.

MEYER-BAHLBURG, H. F.; EHRHARDT, A. A.; ROSEN, L. R.; GRUEN, R. S.; VERIDIANO, N. P.; VANN, F. H.; NEUWALDER, H. F. Prenatal estrogens and the development of homosexual orientation. **Developmental Psychology**, v. 31, n. 1, p. 12, 1995.

MIODOVNIK, A.; EDWARDS, A.; BELLINGER, D. C.; HAUSER, R.. Developmental neurotoxicity of ortho-phthalate diesters: review of human and experimental evidence. **Neurotoxicology**, v. 41, p. 112-122, 2014.

MOORE, C. L.; DOU, H.; JURASKA, J. M. Maternal stimulation affects the number of motor neurons in a sexually dimorphic nucleus of the lumbar spinal cord. **Brain Research**, v. 572, n. 1, p. 52-56, 1992.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia Clínica**, 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

MORAES, N. V.; GRANDO, M. D.; VALERIO, D. A.; OLIVEIRA, D. P. Exposição ambiental a desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoideanos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2008.

MÜLLER, J. C.; IMAZAKI, P. H.; BOARETO, A. C.; LOURENCO, E. L.; GOLIN, M.; VECHI, M. F.; DALSENTER, P. R. In vivo and in vitro estrogenic activity of the antidepressant fluoxetine. **Reproductive Toxicology**, v. 34, n. 1, p. 80-85, 2012.

MÜLLER, J. C.; BOARETO, A. C.; LOURENÇO, E. L.; ZAIA, R. M.; KIENAST, M. F.; SPERCOSKI, K. M.; DALSENTER, P. R. In utero and lactational exposure to fluoxetine in wistar rats: pregnancy outcomes and sexual development. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 113, n. 2, p. 132-140, 2013.

MURRAY, J. F.; DAKIN, C. L.; SIDDIQUI, A.; PELLATT, L. J.; AHMED, S.; ORMEROD, L. J. A.; WILSON, C. A. Neonatal 5HT activity antagonizes the masculinizing effect of testosterone on the luteinizing hormone release response to gonadal steroids and on brain structures in rats. **European Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 387-395, 2004.

MURRAY, E. K.; HIEN, A.; DE VRIES, G. J.; FORGER, N. G. Epigenetic control of sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis. **Endocrinology**, v. 150, n. 9, p. 4241-4247, 2009.

MYLCHREEST, E.; SAR, M.; WALLACE, D. G.; FOSTER, P. M. Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di (n-butyl) phthalate. **Reproductive Toxicology**, v. 16, n. 1, p. 19-28, 2002.

NAGAO, T.; SAITO, Y.; USUMI, K.; KUWAGATA, M.; IMAI, K. Reproductive function in rats exposed neonatally to bisphenol A and estradiol benzoate. **Reproductive toxicology**, v. 13, n. 4, p. 303-311, 1999.

NAUFAUL, J. **Deficiência de esteroides sexuais na mulher**. São Paulo, 2013. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=5326&fase=imprime>. Acesso em: 26/10/2016.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Os princípios de bioquímica de Lehninger**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

NEGISHI, T.; NAKAGAMI, A.; KAWASAKI, K.; NISHIDA, Y.; IHARA, T.; KURODA, Y.; YOSHIKAWA, Y. Altered social interactions in male juvenile cynomolgus monkeys prenatally exposed to bisphenol A. **Neurotoxicology and teratology**, v. 44, p. 46-52, 2014.

NEWMAN, T. K.; SYAGAILO, Y. V.; BARR, C. S.; WENDLAND, J. R.; CHAMPOUX, M.; GRAESSLE, M.; LESCH, K. P. Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 2, p. 167-172, 2005.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M. D. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, n. 1, p. 99-112, 1999.

ORIKASA, C.; SAKUMA, Y. Possible involvement of preoptic estrogen receptor β positive cells in luteinizing hormone surge in the rat. **Domestic animal endocrinology**, v. 25, n. 1, p. 83-92, 2003.

ØSTENSEN, M.; KHAMASHTA, M.; LOCKSHIN, M.; PARKE, A.; BRUCATO, A.; CARP, H.; DERKSEN, R. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. **Arthritis research & therapy**, v. 8, n. 3, p. 1, 2006.

PATISAUL, H. B.; DINDO, M.; WHITTEN, P. L.; YOUNG, L. J. Soy Isoflavone Supplements Antagonize Reproductive Behavior and Estrogen Receptor α -and β -Dependent Gene Expression in the Brain 1. **Endocrinology**, v. 142, n. 7, p. 2946-2952, 2001.

PATISAUL, H. B.; FORTINO, A. E.; POLSTON, E. K. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. **Neurotoxicology and teratology**, v. 28, n. 1, p. 111-118, 2006.

PATISAUL, H. B. Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: impact on dimorphic sexual systems and behaviours. **Proceedings of the Nutrition Society**, p. 1-15, 2016.

PAUL, T.; SCHIFFER, B.; ZWARG, T.; KRÜGER, T. H.; KARAMA, S.; SCHEDLOWSKI, M.; GIZEWSKI, E. R. Brain response to visual sexual stimuli in heterosexual and homosexual males. **Human Brain Mapping**, v. 29, n. 6, p. 726-735, 2008.

POGUN, S. Sex differences in brain and behavior: emphasis on nicotine, nitric oxide and place learning. **International Journal of Psychophysiology**, v. 42, n. 2, p. 195-208, 2001.

RAYEN, I.; STEINBUSCH, H. W.; CHARLIER, T. D.; PAWLUSKI, J. L. Developmental fluoxetine exposure and prenatal stress alter sexual differentiation of the brain and reproductive behavior in male rat offspring. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 9, p. 1618-1629, 2013.

REINISCH, J. M.; SANDERS, S. A. Early barbiturate exposure: the brain, sexually dimorphic behavior and learning. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 6, n. 3, p. 311-319, 1982.

RHEES, R.W.; AL-SALEH, H.N.; KINGHORN, E.W.; FLEMING, D.E.; LEPHART, E.D. Relationship between sexual behavior and sexually dimorphic structures in the anterior hypothalamus in control and prenatally stressed male rats. **Brain Res. Bull**, v. 50, p. 193-199, 1999.

ROSELLI, C. E.; ESTILL, C. T.; STADELMAN, H. L.; MEAKER, M.; STORMSHAK, F. Separate critical periods exist for testosterone-induced differentiation of the brain and genitals in sheep. **Endocrinology**, v. 152, n. 6, p. 2409-2415, 2011.

ROSS, A J.; CAPEL, B. Signaling at the crossroads of gonad development. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 16, n. 1, p. 19-25, 2005.

SADLER, T.W. **Langman Embriologia Médica**, 9ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

SAILLENFAIT, A. M.; SABATÉ, J. P.; GALLISSOT, F. Effects of in utero exposure to di-n-hexyl phthalate on the reproductive development of the male rat. **Reproductive Toxicology**, v. 28, n. 4, p. 468-476, 2009.

SAVIC, I., BERGLUND, H., & LINDSTRÖM, P. Brain response to putative pheromones in homosexual men. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 20, p. 7356-7361, 2005.

SAVIC, I.; LINDSTRÖM, P. PET and MRI show differences in cerebral asymmetry and functional connectivity between homo-and heterosexual subjects. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 27, p. 9403-9408, 2008.

SCALING, A. L.; PROSSNITZ, E. R.; HATHAWAY, H. J. GPER mediates estrogen-induced signaling and proliferation in human breast epithelial cells and normal and malignant breast. **Hormones and Cancer**, v. 5, n. 3, p. 146-160, 2014.

SCALLET, A. C.; DIVINE, R. L.; NEWBOLD, R. R.; DELCLOS, K. B. Increased volume of the calbindin D28k-labeled sexually dimorphic hypothalamus in genistein and nonylphenol-treated male rats. **Toxicological Sciences**, v. 82, n. 2, p. 570-576, 2004.

SCHWARZ, J. M.; SHOLAR, P. W.; BILBO, S. D. Sex differences in microglial colonization of the developing rat brain. **Journal of neurochemistry**, v. 120, n. 6, p. 948-963, 2012.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana** 5^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

SIMERLY, R. B.; SWANSON, L. W.; GORSKI, R. A. The distribution of monoaminergic cells and fibers in a periventricular preoptic nucleus involved in the control of gonadotropin release: immunohistochemical evidence for a dopaminergic sexual dimorphism. **Brain research**, v. 330, n. 1, p. 55-64, 1985.

SMITH, C. A.; MACDONALD, A.; HOLAHAN, M. R. Acute postnatal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate adversely impacts hippocampal development in the male rat. **Neuroscience**, v. 193, p. 100-108, 2011.

SNIJDER, C. A.; KORTENKAMP, A.; STEEGERS, E. A.; JADDOE, V. W.; HOFMAN, A.; HASS, U.; BURDORF, A. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. **Human reproduction**, p. der474, 2012.

SWAAB, D F.; HOFMAN, M A. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. **Brain research**, v. 537, n. 1, p. 141-148, 1990.

SWAAB, D. F.; ZHOU, J. N.; FODOR, M.; HOFMAN, M. A. Sexual differentiation of the human brain. **Biomedical Reviews**, v. 7, p. 17-32, 1997.

SWAAB, D F.; GARCIA-FALGUERAS, A. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. **Functional neurology**, v. 24, n. 1, p. 17, 2009.

SWAN, S. H.; MAIN, K. M.; LIU, F.; STEWART, S. L.; KRUSE, R. L.; CALAFAT, A. M.; TEAGUE, J. L. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. **Environmental health perspectives**, v. 113, n. 8, p. 1056-1061, 2005.

SWAN, S. H.; Liu, F.; Hines, M.; Kruse, R. L.; Wang, C.; Redmon, J. B.; Weiss, B. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. **International journal of andrology**, v. 33, n. 2, p. 259-269, 2010.

THORNTON, J.; ZEHR, J.L.; LOOSE, M.D. Effects of prenatal androgens on rhesus monkeys: a model system to explore the organizational hypothesis in primates. **Horm. Behav**, v. 55, n. 5, p. 633–645, 2009.

VAN DEN DRIESCHE, S.; MACDONALD, J.; ANDERSON, R. A.; JOHNSTON, Z. C.; CHETTY, T.; SMITH, L. B.; CAMACHO-MOLL, M. E. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. **Science translational medicine**, v. 7, n. 288, p. 288ra80-288ra80, 2015.

VON ZIEGLER, N. I.; SCHLUMPF, M.; LICHTENSTEIGER, W. Prenatal nicotine exposure selectively affects perinatal forebrain aromatase activity and fetal adrenal function in male rats. **Developmental brain research**, v. 62, n. 1, p. 23-31, 1991.

WALLEN, K. Nature needs nurture: the interaction of hormonal and social influences on the development of behavioral sex differences in rhesus monkeys. **Hormones and Behavior**, v. 30, n. 4, p. 364-378, 1996.

WANG, J.; KORCZYKOWSKI, M.; RAO, H.; FAN, Y.; PLUTA, J.; GUR, R. C.; DETRE, J. A. Gender difference in neural response to psychological stress. **Social cognitive and affective neuroscience**, v. 2, n. 3, p. 227-239, 2007.

WEINSTOCK, M. Gender differences in the effects of prenatal stress on brain development and behaviour. **Neurochemical research**, v. 32, n. 10, p. 1730-1740, 2007.

WEISZ, J.; BROWN, B. L.; WARD, I. L. Maternal stress decreases steroid aromatase activity in brains of male and female rat fetuses. **Neuroendocrinology**, v. 35, n. 5, p. 374-379, 1982.

LISTA DE SIGLAS

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrópico
ADH: Hormônio Anti-Diurético
AINE: Antiinflamatório Não Esteroidal
AR: Receptor Androgênico
AVPV: Núcleo Periventricular Anteroventral
BNST: *Bed Nucleus of the Stria Terminalis*
BPA: Bisfenol A
BzBP: Benzibutil Ftalato

COX: ciclooxigenase
CRF: Neuropeptídeo Corticotropina
CRH: Hormônio Liberador de Corticotropina
DBP: Dibutil Ftalato
DDT: Diclorodifeniltricloroetano
DEP: Dietila Ftalato
DHT: Diidrotestosterona
DiDP: Diisodecil Ftalato
DMP: Dimetila Ftalato
DNMT: DNA Metil Transferase
DOP: Dioctil Ftalato
ER: Receptor Estrogênico
FCG: Modelo *Four Core Genotypes*
GnRH: Hormônio Liberador de Gonadotropina
GPER: Receptor Estrogênico acoplado à Proteína G
HCG: Gonadotropina Cariônica Humana
HPA: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HPG: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gônadas
INAH: Núcleos Intersticiais do Hipotálamo Anterior
MDI: Índice de Desenvolvimento Mental
MPOA: Área Pré-Óptica Medial
PGE: Prostaglandina E
POA: Área Pré-Óptica
SNB: Núcleo Espinhal Bulbocavernoso
SDN-POA: Núcleo Sexualmente Dimórfico da Área Pré-Óptica
TDP: Fator Determinante Testicular
VMH: Núcleo Ventromedial