

**A IDENTIDADE DE GÊNERO COMO RESULTADO DA INTERAÇÃO DE FATORES
GENÉTICOS, HORMONAIS E SOCIAIS:
UMA REVISÃO**

EDUARD LUCAS SOUZA ARAUJO

Foz do Iguaçu
2023

**A IDENTIDADE DE GÊNERO COMO RESULTADO DA INTERAÇÃO DE FATORES
GENÉTICOS, HORMONAIS E SOCIAIS:
UMA REVISÃO**

EDUARD LUCAS SOUZA ARAUJO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Maria Claudia Gross

Foz do Iguaçu
2023

EDUARD LUCAS SOUZA ARAUJO

**A IDENTIDADE DE GÊNERO COMO RESULTADO DA INTERAÇÃO DE FATORES
GENÉTICOS, HORMONAIS E SOCIAIS:
UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dra. Maria Claudia Gross
UNILA

Prof. Dra. Fabiana Aidar Fermino
UNILA

Prof. Dra. Maria Leandra Tenencio
UNILA

Foz do Iguaçu, ____ de ____ de ____.

TERMO DE SUBMISSÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS

Nome completo do autor(a): Eduard Lucas Souza Araujo

Curso: Medicina

Tipo de Documento	
(X) graduação	(X) artigo
(.....) especialização	(.....) trabalho de conclusão de curso
(.....) mestrado	(.....) monografia
(.....) doutorado	(.....) dissertação
	(.....) tese
	(.....) CD/DVD – obras audiovisuais
	(.....) _____

Título do trabalho acadêmico: A Identidade de Gênero como Resultado da Interação de Fatores Genéticos, Hormonais e Sociais: Uma Revisão

Nome do orientador(a): Dra. Maria Claudia Gross

Data da Defesa: ____/____/____

Licença não-exclusiva de Distribuição

O referido autor(a):

a) Declara que o documento entregue é seu trabalho original, e que o detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.

b) Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à UNILA – Universidade Federal da Integração Latino-Americana os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo do documento entregue.

Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a Universidade Federal da Integração Latino-Americana, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo.

Na qualidade de titular dos direitos do conteúdo supracitado, o autor autoriza a Biblioteca Latino-Americana – BIUNILA a disponibilizar a obra, gratuitamente e de acordo com a licença pública *Creative Commons Licença 3.0 Unported*.

Foz do Iguaçu, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Responsável

RESUMO

Estima-se que até 2% da população brasileira sofre de alguma incongruência entre o gênero com o qual estas pessoas se identificam e o gênero que lhes foi atribuído em seu nascimento, estando, portanto, dentro do espectro de indivíduos classificados como transexuais. É de suma importância a elucidação dos fatores biológicos envolvidos na determinação do gênero gonadal e da identidade de gênero para que se possa entender os mecanismos pelos quais os seres humanos experienciam de diferentes formas a sua sexualidade e a sua identidade. A cascata da determinação do sexo gonadal passa pela expressão de genes contidos nos cromossomos sexuais e autossômicos, além de sofrer a ação de diferentes hormônios sexuais, e requerem o correto funcionamento dos receptores nucleares destes hormônios. Além disso, o processo que culmina na expressão da identidade de gênero do indivíduo e sua conformidade ou não com o sexo biológico, está atrelado ao tempo de exposição do indivíduo à determinados hormônios sexuais e sofre ação destes hormônios desde o início da vida intrauterina até a puberdade. Neste sentido, é apresentado neste trabalho uma revisão de literatura das evidências obtidas até os dias atuais sobre a fisiologia da determinação sexual humana, tendo como base trabalhos publicados entre 1990 e 2023.

Palavras-chave: determinação biológica do sexo; transexualidade; incongruência de gênero.

RESUMEN

Se estima que hasta un 2% de la población brasileña sufre alguna incongruencia entre el género con el que estas personas se identifican y el género que les fue asignado al nacer, estando así dentro del espectro de individuos clasificados como transexuales. Es de suma importancia dilucidar los factores biológicos involucrados en la experiencia del género gonadal y la identidad de género para que se pueda entender la negociación a través de la cual los seres humanos experimentan su sexualidad e identidad de diferentes maneras. La cascada orgánica del sexo gonadal implica la expresión de genes contenidos en los cromosomas sexuales y autosómicos, además de sufrir la acción de diferentes hormonas sexuales, y requiere el correcto funcionamiento de los receptores hormonales. Además, el proceso que culmina en la expresión de la identidad de género del individuo y su conformidad o no con el sexo biológico está ligado al tiempo de exposición del individuo a determinadas hormonas sexuales y sufre la acción de estas hormonas desde el inicio de la vida intrauterina hasta pubertad. En este sentido, este trabajo presenta una revisión bibliográfica de las evidencias registradas en la actualidad sobre la fisiología de la conquista sexual humana, a partir de trabajos publicados entre 1990 y 2023.

Palabras clave: determinación biológica del sexo; transexualidad; incongruencia de género.

ABSTRACT

It is estimated that up to 2% of the Brazilian population suffers from some incongruence between the gender with which these people identify and the gender assigned to them at birth, thus being within the spectrum of individuals classified as transsexuals. It is extremely important to elucidate the biological factors involved in determining gonadal gender and gender identity so that one can understand the mechanisms by which human beings experience their sexuality and identity in different ways. The cascade of gonadal sex determination goes through the expression of genes contained in the sex and autosomal chromosomes, in addition to being affected by different sex hormones, and requires the correct functioning of the nuclear receptors of these hormones. In addition, the process that culminates in the expression of the individual's gender identity and whether or not it conforms to the biological sex is linked to the individual's exposure time to certain sex hormones and undergoes the action of these hormones from the beginning of intrauterine life. until puberty. In this sense, this paper presents a literature review of the evidence obtained to date on the physiology of human sex determination, based on works published between 1990 and 2023.

Key words: biological determination of sex; transsexuality; gender incongruence.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMH	Hormônio antimülleriano
CAIS	Síndrome da insensibilidade completa ao androgênio
CAH	Hiperplasia adrenal congênita
DHT	Dihidrotestosterona
DSD	Distúrbios do desenvolvimento sexual
RA	Receptor de androgênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
3.1 DETERMINAÇÃO BIOLÓGICA DO SEXO E DO GÊNERO	12
3.2 O PAPEL DO CROMOSSOMO Y NA DETERMINAÇÃO GONADAL	12
3.3 O DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DAS GÔNADAS E GENES ENVOLVIDOS	13
3.4 INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS GONADAIS NO DESENVOLVIMENTO SEXUAL	15
3.5 INFLUÊNCIAS BIOLÓGICAS NA IDENTIDADE DE GÊNERO	13
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	14
REFERÊNCIAS	15
ANEXOS	19
ANEXO A – CARTA DE ACEITE	20

1 INTRODUÇÃO

Identidade de gênero é a percepção pessoal de cada um sobre se sentir e ser homem, mulher, nenhum dos dois, ou ainda, se identificar com algum outro gênero que não se enquadra nessa classificação binária. Portanto, a transgeneridade é um conceito que abrange pessoas transexuais e travestis, se referindo a indivíduos que experienciam algum grau de incongruência entre sua identidade de gênero e o sexo atribuído a este indivíduo ao nascimento (WINTER et al., 2016).

Estima-se que a proporção de indivíduos que apresentam alguma incongruência de gênero varia entre 0,1 e 2% da população (GOODMAN et al., 2019). Contudo, este valor pode estar subestimando em função dos critérios de inclusão definidos nos estudos e da dificuldade de acesso à essas populações por questões sociais e econômicas. O primeiro estudo populacional brasileiro voltado a este tema, realizado em 2018, em uma abordagem transversal, estimou que cerca de 2% da população adulta brasileira se identifica como transexuais ou pessoas não-binárias, o que corresponde a quase 3 milhões de cidadãos (Spizzirri et al., 2021).

O processo de desenvolvimento sexual é complexo e se inicia no momento da fertilização com o estabelecimento do sexo cromossômico do zigoto. Ainda, o desenvolvimento é determinado pela interação de genes, fatores transcricionais, hormônios e receptores hormonais (Dominice et al., 2002). Embora muitos eventos que participam do processo de desenvolvimento sexual não estejam totalmente elucidados, está estabelecido que a determinação do sexo gonadal é responsável pela diferenciação sexual durante a vida fetal, sendo fundamental compreender os fatores que influam na identificação do indivíduo com o seu sexo. Desta forma, este trabalho apresenta uma revisão integrativa sobre a temática.

2 METODOLOGIA

A revisão integrativa foi realizada por meio de uma pesquisa eletrônica, usando as bases de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO e Google Acadêmico empregando-se os seguintes descritores de maneira combinada: “transexualidade”, “transexualismo”, “travestismo”, “travesti”, “transgênero”, “fatores biológicos”, “diferenciação sexual”, “determinação biológica do sexo”, “determinação de gênero”, “dimorfismo sexual”. A busca foi efetuada na língua portuguesa, espanhola e inglesa. Os critérios de inclusão foram artigos completos que abordavam o tema “Diferenciação sexual em humanos”, publicados entre 1990 e 2023, escritos nas línguas espanhola, inglesa e portuguesa. Foram excluídos estudos que não investigassem o tema proposto, artigos duplicados e que não atendessem aos critérios de inclusão requeridos.

Na primeira etapa, foram selecionados 124 artigos mediante leitura de títulos e resumos. Na segunda etapa, realizou-se a leitura na íntegra destes artigos empregando os critérios de inclusão e exclusão, chegou-se à seleção de 43 artigos. Os resultados obtidos foram agrupados em 4 tópicos relacionados à determinação biológica do sexo e do gênero: papel do cromossomo Y na determinação gonadal, desenvolvimento embrionário das gônadas e genes envolvidos, influência dos hormônios gonadais no desenvolvimento sexual e influências biológicas na identidade de gênero.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 DETERMINAÇÃO BIOLÓGICA DO SEXO E DO GÊNERO

Nos seres humanos o processo de determinação sexual é dividido em quatro etapas clássicas: a primeira correspondendo a determinação do sexo cromossômico, definida já na fertilização; a diferenciação das gônadas do embrião em testículos ou ovários; a diferenciação dos genitais internos e externos e o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários que ocorre em resposta ao estímulo endócrino (GOODFELLOW; DARLING, 1988).

3.2 O PAPEL DO CROMOSSOMO Y NA DETERMINAÇÃO GONADAL

Células progenitoras do embrião se diferenciam em células testiculares e ovarianas, sendo este processo chamado de determinação do sexo gonadal. O desenvolvimento de tecidos gonadais se dá por uma delicada cascata de fatores pró-ovarianos ou pró-testiculares controlada por mecanismos genéticos antagônicos. O desencadeamento da cascata para o desenvolvimento de tecido masculino, leva a repressão de fatores pró-ovarianos que, se não suprimidos, culminam na formação de tecido feminino. Evidências sugerem ainda, que há uma contribuição de fatores epigenéticos para a expressão de genes de determinação sexual, mas os mecanismos precisos desta interação ainda estão sendo elucidados (STÉVANT; NEF, 2019).

Inicialmente acreditava-se que a presença do cromossomo Y fosse o único fator necessário para a determinação do testículo, contudo, após a descoberta de mulheres portadoras de cromossomo Y e homens com cromossomos sexuais XX, foi iniciada a busca por um “fator de determinação testicular”. Descobriu-se então uma região do braço curto do cromossomo Y, o gene SRY (do inglês sex-determining region Y), que atua iniciando a proliferação de células somáticas da gônada em desenvolvimento, e contribui para a formação das células de Sertoli (DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 2000).

O gene SRY consiste em um único éxon e codifica uma proteína de 204 aminoácidos. Esta proteína atua como fator de regulação da transcrição gênica que ao se ligar ao DNA induz seu dobramento. O padrão de expressão de SRY se inicia por volta da sexta semana de gestação, coincidindo com o início da diferenciação das gônadas

primordiais em testículos, sua expressão é reduzida, mas se mantém nas células de Sertoli e células germinativas (MELLO; ASSUMPÇÃO; HACKEL, 2005). Mutações no gene SRY estão relacionadas principalmente à quadros de disgenesia gonadal pura, porém também podem ser encontrados casos de disgenesia gonadal parcial, hermafroditismo verdadeiro e reversão sexual com função ovariana parcial (ASSUMPÇÃO. et al., 2002).

Apesar da importância do SRY na determinação testicular, a cascata que envolve o controle da gonadogênese depende da ação de genes autossômicos e ligados ao X, que atuam antes e depois da determinação testicular. E, apesar de o sexo constitutivo do desenvolvimento fetal ser feminino, a gonadogênese feminina depende também da expressão de outros genes autossômicos (Mello et al., 2005). O quadro 1, adaptado de Stévant e Nef (2019), traz os genes envolvidos nos principais eventos do desenvolvimento inicial das gônadas e da crista genital.

3.3 O DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DAS GÔNADAS E GENES ENVOLVIDOS

O desenvolvimento gonadal começa por volta da quarta semana de gestação, na parede do saco vitelino, onde se diferenciam as células germinativas primitivas, oriundas de células endodérmicas. Estas células então migram ao longo do mesentério dorsal para a região da crista genital, ou crista urogenital. Na quinta semana ocorre o espessamento da crista genital pela proliferação do epitélio celômico e, subsequentemente, pela fragmentação da membrana basal subjacente para formar os cordões sexuais primários. As células germinativas primitivas atingem a crista genital por volta da sexta semana de desenvolvimento e se incorporam aos cordões sexuais para formar gônadas indiferenciadas. (SAJJAD, 2010).

O embrião nos primeiros estágios de desenvolvimento possui então dois sistemas de ductos associados à diferenciação urogenital, os Ductos de Wolffian e os Ductos de Müller, estes possuem potencial para se desenvolverem em tratos reprodutivos masculinos e femininos respectivamente. Os genes da família Wnt atuam no desenvolvimento dos ductos Müllerianos e na supressão da diferenciação das células de Leydig no ovário. Por outro lado, os genes *Ins13* e *HOX* juntamente com a ação de hormônios gonadais masculinos, participam da descida intra-abdominal dos testículos e no desenvolvimento da genitália interna masculina (DOMENICE et al., 2002).

Quadro 1 – Genes envolvidos no desenvolvimento gonadal.

Gene	Nome	Fenótipo
GATA4	<i>GATA-binding protein 4</i>	A inativação condicional do gene prejudica a proliferação e a fragmentação da membrana basal do epitélio celômico. Este gene também controla a expressão de NR5A1 e LHX9
NR5A1 (AD4BP, SF1)	<i>Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1</i>	A inativação constitutiva do gene leva à degeneração da crista genital por apoptose e a completa ausência das glândulas adrenais e das gônadas
WT1	<i>Wilms' tumor 1</i>	A mutação constitutiva induzida deste gene, leva à interrupção do desenvolvimento urogenital e ausência de gônadas, causada pelo aumento da morte celular
LHX9	<i>LIM homeobox 9</i>	A inativação constitutiva do gene em ratos leva à ausência de gônadas devido à falha na proliferação do epitélio celômico.
EMX2	<i>Empty spiracles homeobox 2</i>	A inativação constitutiva do gene em ratos leva à ausência de gônadas por falha na migração de células epiteliais da membrana basal do celoma, mas não afeta o desenvolvimento de glândulas adrenais
SIX1 e SIX4	<i>SIX homeobox 1 e 4</i>	A inativação destes dois genes resulta em gônadas menores com reversão sexual das gônadas masculinas para femininas devido à falha na expressão de SRY. Estes genes também regulam a expressão de NR5A1 e ZFM2, reguladores diretos do SRY
INSR e IGF1R	<i>Insulin receptor e IGF receptor 1</i>	A inativação destes dois genes afeta a expressão de NR5A1 e reduz a taxa de proliferação de células germinativas primitivas em indivíduos XX e XY antes da determinação sexual. Em ratos, a inativação do gene leva à reversão sexual masculina para feminina e à ausência de glândulas adrenais
NUMB	<i>NUMB endocytic adaptor protein</i>	A inativação condicional deste gene leva à falha na polarização das células do celoma, reduzindo o número de células de suporte e esteroidogênicas, e ao acúmulo de células indiferenciadas durante o desenvolvimento das gônadas
NRG1	<i>Neuregulin 1</i>	A inativação condicional deste gene leva à redução do número de células epiteliais do celoma e atrasa a diferenciação das células de Sertoli
SRY	<i>Sex-determining region of the Y chromosome</i>	O SRY inicia um aumento importante na proliferação de células somáticas do celoma em indivíduos XY em duas fases distintas: primeiramente a proliferação acontece em células portadoras do gene NR5A1 e contribui para a formação de células de Sertoli, e posteriormente, em células não portadoras de NR5A1, que estão localizadas abaixo do epitélio celômico e não dão origem às células de Sertoli.
RSPO1 e WNT4	<i>R-spondin 1 e Wntless-type MMTV integration site family, member 4</i>	A inativação constitutiva destes genes resulta em falha na proliferação do epitélio celômico em gônadas XY, levando à redução do número de células de Sertoli, e na formação de testículos hipoplásicos

Fonte: Adaptado de Stévant & Nef (2019).

O dimorfismo morfológico pode ser observado a partir da sétima semana, quando as gônadas passam a adquirir características histológicas do sexo cromossômico. Após a determinação do sexo gonadal procede-se com a produção dos hormônios sexuais

específicos. Estes hormônios influenciam na diferenciação sexual dos ductos acessórios e dos genitais externos, além dos caracteres sexuais secundários. Já na vida intrauterina a presença ou ausência de testosterona influencia na diferenciação sexual do encéfalo, e também na determinação da identidade de gênero e orientação sexual dos seres humanos (ROSELLI, 2018; SWAAB; WOLFF; BAO, 2021).

Os caracteres sexuais secundários cumprem ainda um importante papel no desenvolvimento do dimorfismo sexual humano. Essa diferenciação fenotípica, associada ainda à aspectos sociais e culturais, influencia a percepção dos indivíduos acerca de sua imagem corporal e do que é a expressão de seu gênero. Neste sentido, pessoas transgênero podem desenvolver uma condição chamada disforia de gênero, que surge da incongruência entre sua aparência física e sua identidade de gênero, afetando de diferentes formas a qualidade de vida dessas pessoas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; VAN DE GRIFT et al., 2016).

3.4 INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS GONADAIS NO DESENVOLVIMENTO SEXUAL

Após a determinação sexual, as gônadas diferenciadas apresentam células responsáveis pela liberação de hormônios sexuais que afetarão de forma distinta o desenvolvimento do embrião. Nos testículos, por volta da quinta semana de gestação, as células de Sertoli começam a produzir o hormônio antimülleriano (AMH) que causa a regressão dos ductos de Muller (que nas mulheres culminariam na formação das trompas de Falópio, útero, cérvix e parte da vagina). Outro grupo celular, as células de Leydig, na sexta semana de gestação, passam a produzir testosterona a partir do colesterol, atingindo as células alvo pelas vias parácrina e endócrina. A testosterona então é metabolizada, um de seus compostos é a dihidrotestosterona (DHT) que é necessária para induzir a diferenciação da genitália externa masculina. Além disso, a testosterona estabiliza os ductos de Wolffian, estrutura embrionária que dará origem ao epidídimo, vasos deferentes e vesícula seminal. Além disso, a DHT também induzirá a formação da próstata, e a diferenciação de tecidos embrionários para a formação do pênis e do escroto (YAMADA et al., 2006).

Ambos os sexos expressam o receptor androgênico (RA), um tipo de receptor nuclear que se liga aos hormônios androgênicos. Nas mulheres, geralmente os baixos níveis de androgênios resultam na formação da genitália externa feminina. Durante

o desenvolvimento dos ovários, os cordões sexuais indiferenciados passam por modificações para formar os folículos primordiais (as oogônias), estas células se multiplicam e acabam por entrar em prófase meiótica cessando sua divisão, que será completada durante a ovulação na vida adulta. Os ductos de Muller se desenvolvem anteroposteriormente em tuba uterina, cornos e corpo do útero (MIYAGAWA et al., 2009; YATSENKO; RAJKOVIC, 2019)

A masculinização da genitália externa durante a vida embrionária exige a presença de hormônios androgênicos e a correta ação do RA em um período específico do desenvolvimento. A ação destes hormônios no desenvolvimento sexual humano pôde ser melhor entendida através do estudo de indivíduos portadores de distúrbios do desenvolvimento sexual (DSD). Dentre os DSD podemos destacar a síndrome da insensibilidade completa ao androgênio (CAIS), em indivíduos 46, XY esta doença é causada por uma mutação deletéria nos RA. Tais indivíduos desenvolvem testículos normais que secretam grandes quantidades de testosterona, contudo, apresentam ao nascimento genitália feminina completa (PAPADIMITRIOU et al., 2006; WERNER; GRÖTSCH; HIORT, 2010).

Outro DSD que contribuiu para o entendimento do desenvolvimento sexual humano é a hiperplasia adrenal congênita (CAH). Indivíduos 46,XX apresentam na vida intrauterina ovários normais, contudo, pela alta produção de androgênios, a genitália externa pode apresentar, em alguns casos, desenvolvimento fenotipicamente masculino completo (KAMRATH; HARTMANN; WUDY, 2013).

A ação dos hormônios sexuais durante o desenvolvimento embrionário também leva a alterações em outros tecidos do corpo incluindo o encéfalo, influenciando assim na estrutura cerebral e no comportamento dos indivíduos (BERENBAUM; BELTZ, 2011). Além disso, os androgênios parecem exercer mais influência sobre as diferenças antropométricas ao nascimento entre meninos e meninas, do que o sexo cromossômico em si (DE ZEGHER et al., 1998).

A maioria dos indivíduos com CAIS apresentam uma identidade de gênero feminina, diferente de pessoas 46,XX com CAH, que apresentam traços comportamentais femininos. Tal comportamento parece ter mais influência da androgenização sofrida durante a embriogênese do que do status hormonal atual dos indivíduos estudados, apontando para uma “programação” comportamental que ocorre no embrião em desenvolvimento (JÜRGENSEN et al., 2007).

Durante a puberdade os hormônios sexuais levam à uma acentuada diferenciação corporal entre indivíduos do sexo masculino e feminino. Em pessoas portadoras de CAIS, a feminização do corpo é observada apesar dos altos níveis de androgênios, nesta condição o estrogênio está presente em concentrações séricas no limite superior da normalidade para indivíduos do sexo masculino (PAPADIMITRIOU et al., 2006). Em pessoas 46,XX com CAH, que durante a puberdade apresentam níveis elevados de androgênios, pode ocorrer o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários masculinos como crescimento de músculos, alongamento do clítoris e engrossamento da voz (WERNER; GRÖTSCH; HIORT, 2010).

Desta forma, apesar da influência dos androgênios para a diferenciação da genitália externa do embrião, durante a puberdade estes hormônios influenciam apenas no desenvolvimento de características sexuais secundárias, mas perdem o poder de influenciar a diferenciação dos genitais. Em humanos 46,XY portadores de mutações na 5 α -redutase 2, enzima responsável pela conversão de testosterona em DHT, ocorre a produção reduzida de este hormônio e, ao nascimento estes indivíduos podem apresentar uma aparente genitália feminina, mas que sofre masculinização durante a puberdade pelo aumento da síntese de testosterona (MAIMOUN et al., 2011). Estes indivíduos podem então sofrer uma mudança em seu gênero, através da masculinização da genitália externa, passando de feminino para masculino. Além disso, é possível que portadores desta mutação, que apresentem genitálias externas de aparência feminina ao nascimento, possam sofrer de alguma incongruência de gênero, apresentando uma identidade de gênero masculina. Tal situação levanta o debate acerca da influência genética e hormonal no desenvolvimento cerebral, implicando em sua anatomia, comportamento e identidade (NGUN et al., 2011).

O mecanismo pelo qual os androgênios exercem efeitos distintos em diferentes células e tecidos por meio de um único receptor ainda estão sendo estudados. Contudo, parece claro que os níveis e o tipo de androgênio presentes levam a determinados efeitos na expressão de genes distintos no núcleo celular (DESLYPERE et al., 1992; HOLTERHUS et al., 2002). O quadro 2 adaptada de Hiort (2013) apresenta alguns distúrbios da produção de androgênios, sua forma de ação e o fenótipo correspondente ao distúrbio.

Quadro 2 - Doenças específicas da biossíntese e ação de androgênios e seus respectivos fenótipos.

Alteração	Via interrompida	Gene	Fenótipo ao nascimento	Fenótipo na puberdade	Via alternativa
Deficiência de 5 α -Redutase	Síntese de Dihidrotestosterona	SRD5A2	Hipospadia pseudovaginal perineoescrotal, virilização variável	Virilização excessiva	5 α -Redutase tipo 1
Deficiência de 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase	Síntese de testosterona	HSD17B3	Na maioria dos casos, a genitália externa apresenta característica femininas	Virilização, em alguns casos ocorre o desenvolvimento das mamas	17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 5
Insensibilidade Androgênica	Ação androgênica	AR	Na Síndrome da Insensibilidade Completa à androgênios, genitália externa feminina	Feminização	Aromatização intracelular de estrogênios

Fonte: Adaptado de Hiort (2013).

Em suma, os hormônios androgênicos exercem diferentes funções ao longo do desenvolvimento e crescimento humano, dependendo do tipo de androgênio envolvido, sua concentração, do tempo de exposição e da ação do RA. Os efeitos dos androgênios sobre a diferenciação de tecidos durante a vida intrauterina não podem ser revertidos, Hiort (2013) propõe que para além da diferenciação óbvia dos genitais externos, esse conceito pode ser estendido também para o desenvolvimento cerebral do indivíduo, afetando seu comportamento e sua identidade sexual.

3.5 INFLUÊNCIAS BIOLÓGICAS NA IDENTIDADE DE GÊNERO

Através da ação genética e hormonal durante a vida intrauterina ocorre uma diferenciação anatômica e funcional entre o cérebro masculino e feminino. Este mecanismo influencia permanentemente aspectos do comportamento do indivíduo adulto como o comportamento sexual, cognição, agressividade, identidade de gênero e orientação sexual. Em humanos a diferenciação sexual ocorre durante o primeiro trimestre de gestação, enquanto a diferenciação do cérebro se inicia no segundo trimestre. Essa diferenciação, como abordado anteriormente, sofre grande influência dos hormônios gonadais, mas também é resultado da expressão de diferentes genes dos cromossomos sexuais

(ROSELLI, 2018).

A definição da identidade de gênero dos indivíduos é um fenômeno complexo, havendo atualmente um grande debate acerca da influência de fatores biológicos e sociais que contribuem para seu estabelecimento. Alguns trabalhos analisaram a ocorrência de transgêneridade em gêmeos, mas ofereceram poucas evidências para uma associação específica para o envolvimento de fatores genéticos (COOLIDGE; THEDE; YOUNG, 2002; SEGAL, 2006). Dentre os resultados encontrados estão um aumento na incidência de um polimorfismo do alelo A2 de CYP17A1 em homens transexuais, mas que não foi associado a mulheres transexuais (BENTZ et al., 2008). Além disso, há também relatos de polimorfismos em receptores de androgênio e estrogênio (HARE et al., 2009; HENNINGSSON et al., 2005), e mutações nos genes FBXO38, SMOC2 e TDRP entre gêmeos monozigóticos em que um indivíduo apresentava disforia de gênero (MORIMOTO et al., 2017).

Em relação à importância da ação de hormônios sexuais durante a vida intrauterina para a identidade de gênero, existem na literatura alguns casos de indivíduos XY, que foram submetidos nos primeiros meses de vida à procedimentos plásticos que designaram sua genitália externa como feminina, e que foram criados como indivíduos do sexo feminino, tendo alguns recebido tratamentos hormonais visando a feminilização de seu corpo, mas que sofreram posteriormente por não se identificarem com o sexo que lhes foi atribuído (COHEN-KETTENIS, 2005; REINER; GEARHART, 2004).

Ainda, estudos analisaram as diferenças morfológicas e funcionais entre os cérebros de indivíduos cisgênero e transgênero. Foram encontradas maiores semelhanças entre pessoas com a mesma identidade de gênero, do que entre indivíduos do mesmo sexo biológico, incluindo diferenças no número de neurônios e volume de áreas subcorticais (GARCIA-FALGUERAS; SWAAB, 2008; ZHOU et al., 1995), número de algumas proteínas do infundíbulo (TAZIAUX et al., 2016), diferenças microestruturais na matéria cinzenta e branca (HOEKZEMA et al., 2015; RAMETTI et al., 2011; SIMON et al., 2013), diferenças na resposta neuronal quando expostos a odores de esteroides que conhecidamente induzem respostas hipotalâmicas distintas entre homens e mulheres (BERGLUND et al., 2008; BURKE et al., 2014) e na função visual-espacial destes indivíduos (BURKE et al., 2016).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A determinação sexual dos seres humanos se inicia na fertilização do embrião sendo primeiramente dependente do sexo cromossômico. A correta expressão de genes ligados ao cromossomo Y levará ao desencadeamento de uma delicada cascata de fatores pró-testiculares, acarretando na supressão de fatores pró-ovarianos que, caso contrário, culminam no desenvolvimento sexual feminino.

A partir da determinação genética do testículo, é iniciada a liberação de hormônios androgênicos que agirão pelas vias parácrinas e endócrinas para induzir a diferenciação dos tecidos do embrião. A ação dos hormônios androgênicos dependerá do correto funcionamento dos receptores celulares de androgênios, e levarão a formação das genitálias internas e externas, além de influenciar o dimorfismo sexual encefálico e na composição biométrica do indivíduo.

Após o nascimento, a presença ou ausência de androgênios determinará a expressão de caracteres sexuais secundários masculinos ou femininos, respectivamente. Além disso, estudos apontam que estes hormônios possam estar envolvidos no comportamento sexual e comportamental de homens e mulheres.

Pesquisas recentes buscam elucidar os mecanismos biológicos envolvidos no fenômeno da transexualidade. Foram encontradas evidências de fatores genéticos como polimorfismos nos genes que expressam o citocromo P450 e receptores de androgênios e estrogênios, além de mutações associadas a casos de disforia de gênero em gêmeos monozigóticos. Ademais, estudos de neuroimagem encontraram semelhanças morfológicas e funcionais entre cérebros de indivíduos transexuais e indivíduos pertencentes ao sexo biológico com os quais se identificavam. Contudo, as evidências são fracas, sendo necessários novos estudos para o completo entendimento dos mecanismos envolvidos neste processo.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ASSUMPTÃO, J. et al. Novel mutations affecting SRY DNA-binding activity: the HMG box N65H associated with 46,XY pure gonadal dysgenesis and the familial non-HMG box R30I associated with variable phenotypes. **Journal of Molecular Medicine**, v. 80, n. 12, p. 782–790, 1 dez. 2002.

BENTZ, E.-K. et al. A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. **Fertility and Sterility**, v. 90, n. 1, p. 56–59, jul. 2008.

BERENBAUM, S. A.; BELTZ, A. M. Sexual differentiation of human behavior: Effects of prenatal and pubertal organizational hormones. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 32, n. 2, p. 183–200, abr. 2011.

BERGLUND, H. et al. Male-to-Female Transsexuals Show Sex-Atypical Hypothalamus Activation When Smelling Odorous Steroids. **Cerebral Cortex**, v. 18, n. 8, p. 1900–1908, 1 ago. 2008.

BURKE, S. M. et al. Male-typical visuospatial functioning in gynephilic girls with gender dysphoria — organizational and activational effects of testosterone. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 41, n. 6, p. 395–404, 1 nov. 2016.

BURKE, S. M. et al. Hypothalamic Response to the Chemo-Signal Androstadienone in Gender Dysphoric Children and Adolescents. **Frontiers in Endocrinology**, v. 5, 28 maio 2014.

COHEN-KETTENIS, P. T. Gender Change in 46,XY Persons with 5 α -Reductase-2 Deficiency and 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Deficiency. **Archives of Sexual Behavior**, v. 34, n. 4, p. 399–410, ago. 2005.

COOLIDGE, F. L.; THEDE, L. L.; YOUNG, S. E. The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. **Behavior Genetics**, v. 32, n. 4, p. 251–257, 2002.

DAMIANI, D.; DICHTCHEKENIAN, V.; SETIAN, N. O enigma da determinação gonadal: o que existe além do cromossomo Y? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 3, p. 248–256, jun. 2000.

DE CASTRO, I. F.; REIS FILHO, A.; MOREIRA, D. R.; SALGADO, P. O.; CARDOSO, S. A. Os entraves à população transgênero no acesso à saúde. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, p. e5289, 11 jan. 2021.

DE ZEGHER, F. et al. Androgens and Fetal Growth. **Hormone Research in Pediatrics**, v. 50, n. 4, p. 243–244, 1998.

DESLYPERE, J.-P. et al. Testosterone and 5 α -dihydrotestosterone interact differently with the androgen receptor to enhance transcription of the MMTV-CAT reporter gene.

Molecular and Cellular Endocrinology, v. 88, n. 1–3, p. 15–22, out. 1992.

DOMIENICE, S. *et al.* Aspectos Moleculares da Determinação e Diferenciação Sexual. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 433–443, ago. 2002.

GARCIA-FALGUERAS, A.; SWAAB, D. F. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. **Brain**, v. 131, n. 12, p. 3132–3146, 1 dez. 2008.

GOODFELLOW, P. N.; DARLING, S. M. Genetics of sex determination in man and mouse. **Development**, v. 102, n. 2, p. 251–258, 1 fev. 1988.

GOODMAN, M. *et al.* Size and Distribution of Transgender and Gender Nonconforming Populations. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 48, n. 2, p. 303–321, jun. 2019.

HARE, L. *et al.* Androgen Receptor Repeat Length Polymorphism Associated with Male-to-Female Transsexualism. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 1, p. 93–96, jan. 2009.

HENNINGSSON, S. *et al.* Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n. 7, p. 657–664, ago. 2005.

HOEKZEMA, E. *et al.* Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain. **Psychoneuroendocrinology**, v. 55, p. 59–71, maio 2015.

HOLTERHUS, P. M.; PIEFKE, S.; HIORT, O. Anabolic steroids, testosterone-precursors and virilizing androgens induce distinct activation profiles of androgen responsive promoter constructs. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 82, n. 4–5, p. 269–275, nov. 2002.

JÜRGENSEN, M. *et al.* Gender role behavior in children with XY karyotype and disorders of sex development. **Hormones and Behavior**, v. 51, n. 3, p. 443–453, mar. 2007.

KAMRATH, C.; HARTMANN, M.; WUDY, S. Androgen Synthesis in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. **Hormone and Metabolic Research**, v. 45, n. 02, p. 86–91, 23 jan. 2013.

MAIMOUN, L. *et al.* Phenotypical, Biological, and Molecular Heterogeneity of 5 α -Reductase Deficiency: An Extensive International Experience of 55 Patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 2, p. 296–307, fev. 2011.

MELLO, M. P. DE; ASSUMPÇÃO, J. DE G.; HACKEL, C. Genes envolvidos na determinação e diferenciação do sexo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 1, p. 14–25, 2005. MIYAGAWA, S. *et al.* Genetic Interactions of the Androgen and Wnt/ β -Catenin Pathways for the Masculinization of External Genitalia. **Molecular Endocrinology**, v. 23, n. 6, p. 871–880, 1 jun. 2009.

MORIMOTO, Y. *et al.* Deep sequencing reveals variations in somatic cell mosaic mutations between monozygotic twins with discordant psychiatric disease. **Human Genome Variation**, v. 4, n. 1, p. 17032, 27 jul. 2017.

NGUN, T. C. *et al.* The genetics of sex differences in brain and behavior. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 32, n. 2, p. 227–246, abr. 2011.

PAPADIMITRIOU, D. T. *et al.* Puberty in Subjects with Complete Androgen Insensitivity Syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 65, n. 3, p. 126–131, 2006.

RAMETTI, G. *et al.* The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. **Journal of Psychiatric Research**, v. 45, n. 7, p. 949–954, jul. 2011.

REINER, W. G.; GEARHART, J. P. Discordant Sexual Identity in Some Genetic Males with Cloacal Exstrophy Assigned to Female Sex at Birth. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 4, p. 333–341, 22 jan. 2004.

ROSELLI, C. E. Neurobiology of gender identity and sexual orientation. **Journal of neuroendocrinology**, v. 30, n. 7, 1 jul. 2018.

SAJJAD, Y. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 36, n. 5, p. 929–937, 16 set. 2010.

SEGAL, N. L. Two Monozygotic Twin Pairs Discordant for Female-to-Male Transsexualism. **Archives of Sexual Behavior**, v. 35, n. 3, p. 346–357, 27 jun. 2006.

SIMON, L. *et al.* Regional Grey Matter Structure Differences between Transsexuals and Healthy Controls—A Voxel Based Morphometry Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e83947, 31 dez. 2013.

SPIZZIRRI, G. *et al.* Proportion of people identified as transgender and non-binary gender in Brazil. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 2240, 26 jan. 2021.

STÉVANT, I.; NEF, S. Genetic Control of Gonadal Sex Determination and Development. **Trends in genetics : TIG**, v. 35, n. 5, p. 346–358, 1 maio 2019.

SWAAB, D. F.; WOLFF, S. E. C.; BAO, A. M. Sexual differentiation of the human hypothalamus: Relationship to gender identity and sexual orientation. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 181, p. 427–443, 1 jan. 2021.

TAZIAUX, M. *et al.* Kisspeptin Expression in the Human Infundibular Nucleus in Relation to Sex, Gender Identity, and Sexual Orientation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 6, p. 2380–2389, 1 jun. 2016.

VAN DE GRIFT, T. C. *et al.* Body Satisfaction and Physical Appearance in Gender Dysphoria. **Archives of Sexual Behavior**, v. 45, n. 3, p. 575–585, 16 abr. 2016.

WERNER, R.; GRÖTSCH, H.; HIORT, O. 46,XY disorders of sex development – the undermasculinised male with disorders of androgen action. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 24, n. 2, p. 263–277, abr. 2010a.

WINTER, S. *et al.* Transgender people: health at the margins of society. **The Lancet**, v. 388, n. 10042, p. 390–400, jul. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision**. 2. ed. Geneva: [s.n.]. v. 3

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-11 for mortality and morbidity statistics**.

YAMADA, G. *et al.* Molecular genetic cascades for external genitalia formation: An emerging organogenesis program. **Developmental Dynamics**, v. 235, n. 7, p. 1738–1752, jul. 2006.

YATSENKO, S. A.; RAJKOVIC, A. Genetics of human female infertility†. **Biology of Reproduction**, v. 101, n. 3, p. 549–566, 1 set. 2019.

ZHOU, J.-N. *et al.* A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. **Nature**, v. 378, n. 6552, p. 68–70, nov. 1995.

ANEXOS

ANEXO A – CARTA DE ACEITE

Ponta Grossa, 13 de fevereiro de 2023.

AC-202302101748 - Eduard Lucas Souza Araujo

CARTA DE ACEITE

A **AYA Editora**, marca da empresa **International Scientific Journals Publicações de Periódicos e Editora EIRELI**, representada neste ato pelo Prof.º Dr. Adriano Mesquita Soares, tem a imensa satisfação em comunicar que a sua pesquisa intitulada **A identidade de gênero como resultado da interação de fatores genéticos, hormonais e sociais: uma revisão**, sob autoria de **Eduard Lucas Souza Araujo e Maria Claudia Gross**, foi **ACEITO PARA PUBLICAÇÃO** como capítulo do livro **Tópicos Especiais em Ciências da Saúde: teoria, métodos e práticas 11**, com previsão para publicação no dia **31 de março de 2023**.

Atenciosamente,

Prof.º Dr. Adriano Mesquita Soares
Editor