

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**PSIQUIATRIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**GÊMEOS MONOZIGÓTICOS DISCORDANTES PARA  
TRANSTORNO DE IDENTIDADE DE GÊNERO: UM ESTUDO  
DA ESPESSURA CORTICAL E DE MORFOMETRIA BASEADA  
EM VOXELS ATRAVÉS DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA ESTRUTURAL**

**FELIPE ALMEIDA PICON**

Porto Alegre, Fevereiro de 2012

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICA:  
PSIQUIATRIA**



*Dissertação de Mestrado*

**GÊMEOS MONOZIGÓTICOS DISCORDANTES PARA TRANSTORNO DE  
IDENTIDADE DE GÊNERO: UM ESTUDO DA ESPESSURA CORTICAL E  
DE MORFOMETRIA BASEADA EM VOXELS ATRAVÉS DE IMAGENS DE  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL**

**FELIPE ALMEIDA PICON**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Ciência Médicas: Psiquiatria, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Porto Alegre, Brasil, 2012

## CIP - Catalogação na Publicação

Picon, Felipe Almeida

GÊMEOS MONOZIGÓTICOS DISCORDANTES PARA TRANSTORNO DE IDENTIDADE DE GÊNERO: UM ESTUDO DA ESPESSURA CORTICAL E DE MORFOMETRIA BASEADA EM VOXELS ATRAVÉS DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL / Felipe Almeida Picon. -- 2012.

72 f.

Orientador: Paulo Silva Belmonte-de-Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Transtorno de Identidade de Gênero. 2. Ressonância Magnética Estrutural. 3. Morfometria Baseada em Voxels. 4. Morfometria Baseada em Superfície. 5. Espessura Cortical. I. Belmonte-de-Abreu, Paulo Silva, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**A minha esposa, meus pais, familiares e amigos,  
por todo apoio recebido e resistência  
aos incontáveis momentos  
de minha ausência do convívio  
no decorrer deste trabalho**

## **AGRADECIMENTOS**

A seção dos agradecimentos pode parecer algo fácil de ser escrito, mas certamente não é. Assim, espero conseguir agradecer a todos que de alguma forma contribuíram para a concretização do presente trabalho.

Agradeço pelo exemplo de profissionalismo e competência dentro da carreira médica, à minha mãe (Julieta), ao meu pai (José) e a meus tios e tias médicos (Pedro, Inês, Paulo e Patrícia).

Ao meu tio Paulo agradeço pelo exemplo dentro da medicina e da academia, além de me proporcionar os primeiros contatos com a iniciação científica, ainda no início da faculdade de Medicina.

Aos meus tios das áreas das exatas (Antônio e Fernando), agradeço por terem me proporcionado o contato com o mundo da informática desde os meus seis anos de idade, fazendo o meu trânsito pelas complexidades das linhas de programação ficarem um pouco menos árido.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, que ainda nos idos de 2007 me incentivou a fazer um curso em Harvard, o qual consegui realizar somente dois anos depois, iniciando, assim, oficialmente meus estudos no mundo da Neuroimagem.

À Profa. Dra. Maria Inês Lobato, coordenadora do Ambulatório de Transtornos de Identidade de Gênero (PROTIG) e a sua aluna Dra. Tahiana Andrezza por me darem acesso aos sujeitos de pesquisa e, assim, a possibilidade de terminar este trabalho em tempo hábil.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Maurício Kunz, Profa. Dra. Clarissa Gama, Prof. Dr. Leonardo Vedolin e Profa. Dra. Marcia Sant'Anna, por aceitarem tão rapidamente avaliar o meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet, por me convidar para participar do Ambulatório de Pesquisa em Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos (PRODAH-A) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2005 e também por me incentivar a seguir me dedicando às complexidades da Neuroimagem.

Ao Prof. Claiton Baú, pela constante orientação neste trabalho e pela coerência e tranquilidade com que ele consegue nos ensinar a ser verdadeiros cientistas.

Agradeço também a toda equipe do PRODAH-A (Claiton, Salgado, Marcelo, Karam, Nyvia, Katiane, Vitola, Aline, Verônica, Nina, Rafael e Paula) pelos inúmeros ensinamentos e compreensão, principalmente nas minhas épocas de ausência do convívio social.

Aos sujeitos deste estudo, por aceitarem ajudar nesta busca pelo conhecimento científico e por comparecerem aos longos momentos de realização das ressonâncias magnéticas.

Ao Dr. Jader Feldman, por me proporcionar meu primeiro contato com radiologia e exames de ressonância magnética na SIDI, em Porto Alegre.

Ao Prof. Francisco Xavier Castellanos, professor e diretor do Phyllis Green and Randolph Cōwen Institute for Pediatric Neuroscience do NYU Child Study Center, que, desde o primeiro dia, ainda em 2008, praticamente sem saber quem eu era, incentivou-me profundamente a mergulhar no oceano dos estudos do cérebro humano, mostrando-me seus últimos resultados, que, na época, não consegui entender nem o início.

Ao Prof. Rohde, pelo exemplo de profissionalismo e pela confiança no meu desenvolvimento profissional ao me convidar para participar do maior estudo de Neuroimagem do Brasil (2010-2012) e possivelmente um dos maiores do mundo, no Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento

(INPD).

A toda equipe do Prof. Rodrigo Bressan e da Profa. Andrea Jackowski do LiNC (Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas) da UNIFESP, pelos inúmeros momentos de treinamento nas técnicas de Neuroimagem e pela ajuda no processamento das imagens. Agradeço especialmente os colegas Marco e Walther pela hospitalidade em São Paulo.

Ao Prof. Dr. João Ricardo Sato, professor da Universidade Federal do ABC (UFABC), pela ajuda ininterrupta e irrestrita na análise dos dados deste trabalho e pelo exemplo de que a simplicidade e a tranquilidade podem, de fato, coexistir com a mais alta excelência profissional.

Ao Maurício Anés, físico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela paciência em aturar minha ignorância em assuntos de física da ressonância magnética e aos físicos do Hospital Moinhos de Vento, Alessandro Mazzola e Bruna Valentini, pela presteza e auxílio nas aquisições de Neuroimagem nos outros estudos que estamos realizando.

A toda equipe de Neuroimagem do estudo do INPD, Denise, Cláudia, Joana, Luciane, Roberta, Carmen, Priscila e todos os bolsistas, por escutarem (atentamente) eu falar por horas sobre todas as maravilhas que a Neuroimagem pode trazer para a psiquiatria. Ao Giovanni Salum, pela parceria nas análises de Neuroimagem e pelas trocas de ideias altamente produtivas.

Aos meus “gurus” da informática, Prof. Igor Porciuncula (da Target Trust), Clare Kelly (NYU), Erika Proal (NYU), Alex Ganzer (Dell), Gustavo Pacheco (LibreOffice), David (UNIFESP), Alexandre Franco (PUCRS) e Anderson Winkler (Yale) pelos diversos “salvamentos” em momentos de desespero na frente das intermináveis linhas de comando do Linux e Unix.

Aos colegas de pós-graduação e amigos, Raffael Massuda (UFRGS-Columbia) e Samuele Cortese (NYU), pelas inúmeras ajudas nas buscas bibliográficas “impossíveis”.

Ao Dr. Matias Strassburger, que muito me ajudou nos anos de 2001 a 2009 e que, indiretamente, ainda segue ajudando.

A TODOS meus amigos e amigas, aqui brevemente representados pelo Mateus, Rafinha, Ferraz, Coelho e Piantá, principalmente por persistirem em me esperar em diversas ocasiões quando precisei estar ausente me dedicando a este trabalho.

Aos amigos e colegas de iCelg, Érico, Débora, Spritzer, Karam e Dani, por aumentarem meu espectro de visão e pensamento para além dos assuntos aqui abordados, durante todo o ano de 2011.

Aos amigos e colegas psiquiatras da Infância e da Adolescência, Luciano Isolan, Daniel Spritzer e Cristian Zeni, por encaminharem muitos pacientes para o meu consultório e, assim, permitirem que o “funding” deste trabalho pudesse, de fato, surgir.

À Gabi e ao Pipo, por me receberem tão carinhosamente em Toronto, Canadá, durante um dos cursos de análise de Neuroimagem que realizei.

Aos meus colegas e amigos de rock, Rafael, Carol, André e João, por dividirem comigo o gosto por fazer música e me proporcionarem momentos excelentes de vida para além da pós-graduação e de assuntos profissionais.

A Amélia e Sueli pelo cuidado, ajuda logística e carinho durante toda minha vida. Sem vocês, eu certamente não chegaria aonde cheguei.

A Eda e Milton, por criarem a minha Carol.

E, por último, mas não menos importante, agradeço a minha Carol, meu amor, minha companheira, por me incentivar sempre, mesmo nos piores momentos de dúvida, e por dividir comigo todas as coisas da vida.



**“One’s mind, once stretched by  
a new idea, never regains  
its original dimensions”**

**Sr. Oliver Wendell Holmes  
(1809 – 1894)**

## SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
APRESENTAÇÃO.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1. DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E SUBTIPOS.....	17
2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	20
2.3. ETIOLOGIA.....	21
2.3.1. Achados de Estudos Post-Mortem.....	22
2.3.2. Achados de Neuroimagem de diferenças entre sexos...24	
2.3.3. Achados de Neuroimagem em TIG MTF.....	25
2.3.4. Achados de Amostras Monozigóticas e Dizigóticas.....	31
3. JUSTIFICATIVA.....	33
4. OBJETIVOS.....	34
5. METODOLOGIA.....	34
5.1. AMOSTRA.....	34
5.2. AQUISIÇÃO DAS IMAGENS.....	35
5.3. PROCESSAMENTO DAS IMAGENS.....	36
5.3.1. Morfometria Baseada em Voxels (VBM).....	36
5.3.2. Morfometria Baseada em Superfície (SBM).....	37
5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
6. ARTIGO.....	42
7. DISCUSSÃO.....	52
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
9. ANEXOS.....	64
a) Critérios diagnósticos para TIG.....	65
b) Definições das Técnicas de Neuroimagem.....	67
c) Inventário de Edinburgh.....	72

## **ABREVIATURAS E SIGLAS**

DICOM - Digital Imaging and Communications in Medicine

FA - Fractional Anisotropy -

fMRI - Ressonância Magnética Funcional

FTM - Feminino-para-masculino

FWHM - Full Width at Half Maximum

GID - Gender Identity Disorder

GM - Grey Matter

MRI - Ressonância Magnética (Magnetic Resonance Imaging)

MTF - Masculino-para-feminino

NIfTI - Neuroimaging Informatics Technology Initiative

PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons

SBM - Surface Based Morphometry

sMRI - Structural Magnetic Resonance Imaging

SPM - Statistical Parametric Mapping

SPM - Statistical Parametric Mapping

TBSS - Tract-Based Spatial Statistics

TIG - Transtorno de Identidade de Gênero

VBM - Voxel-Based Morphometry

VOI - Volume of Interest

VOXEL - Volumetric pixel ou Volumetric Picture Element

WM - White Matter

## RESUMO

O transtorno de identidade de gênero (TIG) caracteriza-se pela persistente convicção de pertencer ao sexo oposto. Apesar das diferentes abordagens metodológicas e de inúmeros estudos, sua etiologia ainda permanece desconhecida. Sabe-se da influência de fatores ambientais, hormonais, genéticos e de alterações neuroanatômicas. A literatura em neuroimagem ainda é extremamente restrita, e estudos com foco em espessura cortical inexistem. Achados neuroanatômicos de morfometria baseada em voxels com maior volume de massa cinzenta já foram relatados em regiões ligadas ao circuito neural da senso-percepção. Hipotetizamos que diferenças de espessura cortical estariam localizadas nas regiões desse circuito. Estudamos um par de gêmeos monozigóticos masculinos discordantes para TIG (masculino-para-feminino) aplicando VBM e SBM (FreeSurfer). Evidenciamos maior volume de substância cinzenta e maior espessura cortical na junção tempo-parietal direita, córtex frontal inferior direito e córtex da insula direito no gêmeo TIG-MTF em relação ao seu irmão. O presente estudo agrega o achado de espessura cortical na caracterização das alterações neuroanatômicas do TIG.

Palavras Chave: Transtorno de Identidade de Gênero, Espessura Cortical, VBM, SBM, FreeSurfer, Senso-Percepção

## **ABSTRACT**

Gender Identity Disorder (GID) is characterized by the persistent conviction of belonging to the opposite sex. Despite all the different technical approaches and the several studies performed, its etiology still remains unknown. There is knowledge about the influence of environmental hormonal, genetic and neuroanatomic factors involved. The literature about GID neuroimaging is extremely restrict and there are no studies focusing on cortical thickness. The neuroanatomical findings from Voxel-Based Morphometry (VBM) have reported regions within the sense-perception network with increased grey matter volume. We hypothesized that differences of cortical thickness would be found in the cortical areas of this network. Thus we studied a male monozygotic twin pair discordant for GID (male-to-female) using VBM and SBM (FreeSurfer). We found increased grey matter volume and thicker cortex in the right temporo-parietal junction, right inferior frontal cortex and right insular cortex in the affected twin in comparison to his brother. The present study adds the findings on cortical thickness to the characterization of the neuroanatomic alterations in Gender Identity Disorder.

Key Words: Gender Identity Disorder, Cortical Thickness, VBM, SBM, FreeSurfer, Senso-Perception

## **APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Gêmeos monozigóticos discordantes para transtorno de identidade de gênero: um estudo da espessura cortical e de morfometria baseada em voxels através de imagens de ressonância magnética estrutural”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 28 de Março de 2012. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Fundamentação Teórica e Objetivos
2. Metodologia
3. Artigo submetido à publicação
4. Discussão e Considerações Finais.

Nos Anexos, encontram-se os critérios diagnósticos do Transtorno de Identidade de Gênero, escala psicométrica de lateralidade utilizada no trabalho e uma breve descrição dos métodos de estudo em ressonância magnética psiquiátrica expostos ao longo do texto.

## 1. INTRODUÇÃO

O conhecimento das bases neuroanatômicas das funções cognitivas, motoras, emocionais e demais capacidades mentais humanas sempre foi um campo de grande interesse para a humanidade. Desde as discussões filosóficas na Grécia Antiga, passando pelos estudiosos renascentistas e até hoje, a busca pelo entendimento dos processos cerebrais é algo que fascina e instiga. As teorias e os achados sobre o funcionamento cerebral e onde se localizam anatomicamente suas funções, desde então, vêm evoluindo constantemente.

Na era renascentista, René Descartes (1664) atribuía à glândula pineal o “assento da alma”, sendo a alma, então, a “estrutura” responsável por todas as funções cerebrais (López-Muñoz, Marín, & Alamo, 2010). Giovanni Lancisi (1712) discordou de Descartes, atribuindo ao corpo caloso o local onde a alma se “posicionava” no corpo humano (Di Ieva, Tschabitscher, & Rodriguez y Baena, 2007). Posteriormente, Emanuel Swedenborg pode ter sido o mais “vidente” de todos os cientistas da época, pois postulou que o córtex cerebral era de fato a região cerebral responsável pela cognição e, ainda, que as diferentes partes do córtex eram responsáveis por diferentes funções (Tubbs et al., 2011). Swedenborg antecipou em quase 100 anos o que os neurocientistas Gustav Fritsch e Eduard Hitzig comprovaram com seu experimento de 1870. Esses autores demonstraram que a estimulação elétrica direta do córtex motor de um cachorro produzia movimento de seus membros. Esse experimento foi crucial no desenvolvimento da neurociência moderna, pois evidenciou o

envolvimento do córtex cerebral na função motora, a excitabilidade elétrica do córtex, a representação topográfica no cérebro e a localização de funções em diferentes áreas do córtex (Gross, 2007).

Os exemplos citados mostram há quanto tempo a humanidade já se debruça sobre o assunto e como aconteceram desenvolvimentos importantes desde o final do século XIX. Desde então, inúmeros cientistas contribuíram e seguem a contribuir diariamente para o desenvolvimento dos métodos e do conhecimento que temos hoje sobre como o cérebro funciona.

O estudo do funcionamento cerebral teve outro grande salto de desenvolvimento com o surgimento das técnicas de neuroimagem, primeiramente com a introdução da tomografia computadorizada, posteriormente com as técnicas funcionais de SPECT (Tomografia computadorizada por emissão de fóton único), PET (Tomografia por emissão de positron) e ressonância magnética. Essa última merece destaque por não envolver radiação ionizante como as anteriores, sendo assim mais segura e de maior utilização em diversos tipos de pessoas: fetos, bebês, crianças e idosos (Prayer, 2011). Devido a isso, sua utilização na pesquisa de transtornos psiquiátricos vem crescendo sobremaneira.

Praticamente todos os transtornos psiquiátricos vêm sendo estudados do ponto de vista da neuroimagem, no intuito de se elucidar os aspectos neuroanatômicos e neurofuncionais que estão envolvidos na etiologia e/ou na fisiopatologia dos transtornos mentais (Insel, Cuthbert, & Garvey, 2010). É dentro dessa perspectiva que a presente dissertação se insere, especificamente no estudo de características neuroanatômicas de um par de



gêmeos monozigóticos discordantes para o transtorno de identidade de gênero.

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1. DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E SUBTIPOS**

O transtorno de identidade de gênero (TIG) é caracterizado por uma forte e persistente convicção de pertencer ao sexo oposto. É um transtorno que pode se manifestar ainda na infância com a criança declarando repetidamente ser ou desejando ser do sexo oposto, demonstrando preferência persistente por utilizar roupas e participar em brincadeiras típicas do gênero oposto. Na adolescência e na idade adulta, pode se manifestar com sintomas como desejo declarado de ser do sexo oposto, passar-se frequentemente por alguém do sexo oposto, desejo de viver ou ser tratado como alguém do sexo oposto, ou a convicção de ter os sentimentos e reações típicos do sexo oposto. Caracteriza-se também pela presença de desconforto persistente com seu sexo ou sentimento de inadequação no papel de gênero deste sexo. Meninos, por exemplo, podem afirmar que seu pênis ou seus testículos são repulsivos ou que desaparecerão, podem declarar que seria melhor não ter um pênis ou, ainda apresentar aversão a brincadeiras rudes e rejeição a brinquedos, jogos e atividades estereotipadamente masculinos. As meninas, por sua vez, podem apresentar rejeição a urinar sentadas, afirmar que um pênis se desenvolverá, afirmar que não desejam desenvolver seios ou menstruar ou,

ainda, podem ter acentuada aversão a roupas caracteristicamente femininas.

O desenvolvimento desses sintomas em adolescentes e adultos demonstra-se com a intensa preocupação em ver-se livre de características sexuais primárias ou secundárias, o que ocasiona a utilização de hormônios do sexo oposto, busca por cirurgia de redesignação sexual ou outros procedimentos para alterar fisicamente as características sexuais biológicas. Além disso, é critério diagnóstico a ocorrência dos referidos sintomas na ausência de uma condição intersexual física e com presença de sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo (APA, 2004).

O componente afetivo dos transtornos de identidade de gênero costuma ser referido como disforia de gênero, que pode ser definida como o descontentamento com o próprio sexo biológico, o desejo de possuir o corpo do sexo oposto e o desejo de ser considerado como membro do sexo oposto. As formas extremas de TIG também são referidas como transexualismo, nomenclatura utilizada na classificação do DSM-III (APA, 1985), mas ainda muito utilizada na literatura atualmente.

Segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV-TR, existem quatro especificações que podem ser feitas aos portadores de TIG, e elas têm relação com o padrão de atração sexual sentido pelo sujeito. São elas: a) atração sexual pelo sexo masculino; b) atração sexual pelo sexo feminino; c) atração sexual por ambos os sexos; e d) ausência de atração sexual por

quaisquer dos sexos. Assim sendo, os pacientes podem ser classificados, primeiramente, em dois grandes grupos, de acordo com o seu gênero genotípico: se masculino, será do subtipo masculino-para-feminino (MTF) e, se feminino, será do subtipo feminino-para-masculino (FTM). Posteriormente, podem ser classificados quanto ao tipo de atração sexual em: 1) homossexuais (atraídos pelo seu mesmo gênero genotípico); 2) heterossexuais (atraídos pelo gênero oposto ao seu gênero genotípico); 3) bissexuais (atraídos por ambos os gêneros). e 4) assexuados (ausência de atração sexual por quaisquer dos sexos).

Ray Blanchard, em seu estudo de 1985 (Blanchard, 1985), formulou e testou a hipótese de que os quatro subtipos referidos acima não seriam, de fato, referentes a quatro transtornos distintos, mas sim de apenas dois subtipos: homossexual e heterossexual. Blanchard aplicou dois questionários que mediam a atração sexual em relação a mulheres e homens em 163 sujeitos com TIG MTF. O autor não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os subtipos assexuado, bissexual e heterossexual, e, assim, seu estudo embasa a visão de que os sujeitos com TIG geneticamente masculinos podem ser divididos em dois grupos básicos: heterossexuais e homossexuais (Blanchard, 1985). Essa classificação passou a ser conhecida como a tipologia de Blanchard. O autor ainda cunhou outro conceito, o da autoginefilia, que consiste em possuir desejo sexual pelo pensamento ou visão de si próprio como uma mulher. Assim, Blanchard classifica, ainda, os sujeitos com TIG MTF heterossexuais (assexuado, bissexual e heterossexual) de transexuais masculino-para-

feminino autoginefílicos (Blanchard, 1989). Essas subdivisões são importantes tanto do ponto de vista assistencial, visando a um atendimento mais específico ao paciente, mas principalmente em relação à busca pelos fatores etiológicos.

## **2.2 EPIDEMIOLOGIA**

O TIG é considerado um transtorno raro, e seus índices de prevalência variam nos estudos realizados. Em estudo feito em Singapura, observou-se uma prevalência mais elevada em relação as demais, sendo de 1:2,900 para MTF e 1:8,300 para FTM, com aproximadamente 3:1 em relação MTF (Tsoi, 1988). Na Alemanha, a frequência de pacientes que procuraram a justiça para regulamentar sua redesignação de gênero foi de aproximadamente 1:44,400, com uma tendência de 2,3:1 em relação a MTF (Weitze & Osburg, 1996). Na Escócia, foi encontrada uma taxa de 1:12,224 e aproximadamente 4:1 em relação MTF (Wilson, Sharp, & Carr, 1999). Estudo realizado na Catalunha, Espanha, evidenciou uma prevalência de 1:21,031 de MTF e 1:48,096 para FTM, com uma razão de 2,6 em relação a MTF (Gómez Gil et al., 2006). Estudo realizado na Bélgica, evidenciou uma prevalência de 1:12,900 para MTF e 1:33,800 para FTM (De Cuyper et al., 2007). Veale relatou uma prevalência maior em seu estudo conduzido na Nova Zelândia, encontrando índices de 1:3639 para MTF e de 1:22.714 para FTM (Veale, 2008). Em estudo recente no Japão foi encontrada prevalência de 1:12,195 para MTF e de 1:25,188 para FTM também com maior ocorrência de MTF (Baba et al., 2011). A variabilidade das taxas

provavelmente decorre de vieses de amostragem dos estudos, por serem realizados, em sua maioria, em centros especializados de atendimento a portadores de TIG e pelo acesso a esses serviços variar bastante de um país para outro e, também, de uma cultura para outra (De Cuypere et al., 2007).

### **2.3. ETIOLOGIA**

A etiologia do TIG vem sendo estudada há algumas décadas através de diversas abordagens. Apesar disso, a gênese do transtorno ainda segue desconhecida. Modelos psicológicos desenvolvimentais já identificaram vulnerabilidades de temperamento, padrões específicos de relação pais-filho e de dinâmica familiar e experiência de eventos traumáticos na infância como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento do transtorno (Gehring, 2005; Zucker, 1995), porém muito ainda segue não explicado por essas abordagens. A comunidade científica vem, mais recentemente, focando mais em fatores genéticos e outros fatores biológicos do que em fatores psicológicos na busca pela etiologia do TIG. As abordagens são diversificadas, passando por estudos anatomopatológicos post-mortem de cérebros de portadores de TIG, com medição de tamanhos celulares e quantidade de células em núcleos cerebrais específicos e diferentes nos dois gêneros (Garcia-Falgueras & Swaab, 2008; Zhou, Hofman, Gooren, & Swaab, 1995); análises de exposição pré-natal a níveis anormais de hormônios andrógenos (Berenbaum, 2003) e outras variações hormonais geneticamente determinadas, como o exemplo da associação encontrada

por Hare et al. (Hare et al., 2009) da ocorrência de TIG com a presença do alelo do receptor de androgênio.

A maioria das hipóteses de etiologia presume uma diferenciação sexual atípica do cérebro, devido a efeitos genéticos e/ou de organização celular precoce decorrente dos efeitos da testosterona durante o desenvolvimento fetal. Assim, os sujeitos com TIG acabariam tendo características de diferenciação de gênero no cérebro diferentes das características de diferenciação de gênero do resto do corpo. Postula-se que essa discrepância possa acontecer, pois o desenvolvimento sexual da genitália ocorre intraútero nos dois primeiros meses da gestação, enquanto a diferenciação sexual do cérebro se inicia na segunda metade da gestação. Desse modo, esses dois processos podem sofrer influências independentemente um do outro, resultando no Transtorno de Identidade de Gênero (Swaab, 2007).

### **2.3.1. Achados de Estudos Post-Mortem**

Estudos post-mortem de cérebros de sujeitos com TIG dão suporte a essa hipótese ao demonstrarem que sujeitos TIG-MTF, assim como mulheres, apresentavam menor volume e menor número de neurônios no núcleo do leito da estria terminal (bed nucleus of the stria terminalis - marcam a linha de divisão entre o tálamo e o núcleo caudado) quando comparados a homens (Zhou et al., 1995). Outro estudo post-mortem de cérebros apresentou volume e número de neurônios de sujeitos MTF semelhantes ao de controles femininos e menores do que controles

masculinos no núcleo intersticial do hipotálamo anterior (interstitial nucleus of the anterior hypothalamus) (Garcia-Falgueras & Swaab, 2008), evidenciando a discrepância entre a diferenciação de estruturas cerebrais — mais femininas em sujeitos MTF — e o restante de seu desenvolvimento corporal masculino. Apesar dessas evidências de alterações estruturais cerebrais advirem do estudo de cérebros post-mortem, que apresentam diversas limitações no seu processo, um desses achados foi corroborado por outra técnica, em sujeitos vivos. Berglund et al. (Berglund, Lindström, Dhejne-Helmy, & Savic, 2008) utilizaram Tomografia por emissão de Pósitrons (PET) para testar o padrão de ativação funcional do hipotálamo enquanto 12 sujeitos MTF não-homossexuais (ginefílicos) cheiravam esteróides sexuais (um derivado da progesterona e outro semelhante a estrogênio) durante o exame. Os dados desse estudo evidenciaram que o padrão de ativação funcional desses sujeitos era intermediário entre controles femininos e masculinos, porém com características predominantemente mais similares ao padrão de ativação feminino. Esse achado vai além das diferenças estruturais, agregando a caracterização da função do hipotálamo, que é diferente entre homens e mulheres e novamente mais feminina em TIG-MTF.

Contudo, esse estudo ainda não leva em consideração outras regiões cerebrais que também poderiam estar envolvidas em circuitos neuronais distintos nos sexos. Inúmeros estudos utilizando ressonância magnética pesquisaram as diferenças entre homens e mulheres. Além disso, alguns estudos focaram nessas diferenças em relação a sujeitos TIG-MTF. Na

mesma linha de investigação, podemos encontrar estudos que utilizaram ressonância magnética estrutural, com a técnica estudo de Regiões de Interesse (Regions of Interest - ROI), de Morfometria baseada em Voxels (Voxel-Based Morphometry - VBM), de Tensor de Difusão (Diffusion Tensor Imaging - DTI) e de ressonância magnética funcional (vide anexos para uma breve definição das técnicas de neuroimagem).

### **2.3.2. Achados de Neuroimagem de diferença entre sexos**

Estudos prévios utilizando MRI já demonstraram diversas estruturas onde há diferenças morfométricas entre o sexo masculino e feminino de sujeitos normais. Em geral, há evidências de que mulheres apresentam maiores volumes de hipocampo, caudado (Filipek, Richelme, Kennedy, & Caviness, 1994) e maiores volumes de giro do cíngulo anterior (Paus et al., 1996), ao passo que se demonstraram volumes de amígdala maiores em homens (Neufang et al., 2009). Estudos que utilizaram VBM mostraram o dimorfismo sexual em regiões de substância cinzenta e substância branca. Homens apresentam maiores volumes de substância cinzenta em lobo temporal mesial, cerebelo e giro lingual (Carne, Vogrin, Litewka, & Cook, 2006), enquanto outros estudos mostram maiores volumes de substância cinzenta em mulheres em giro pré-central, córtex parietal inferior direito, córtex orbitofrontal direito (Luders, Gaser, Narr, & Toga, 2009a) e córtex pré-frontal dorsolateral (Schlaepfer et al., 1995).

Diferenças de assimetria entre os hemisférios cerebrais também foram evidenciadas entre homens e mulheres. Em geral, a assimetria em



adultos é voltada à direita na região frontal e temporal e voltada à esquerda na região temporal posterior e occipito-parital (Toga & Thompson, 2003). Também há evidências de hemisfério direito maior em homens do que em mulheres (Carne, Vogrin, Litewka, & Cook, 2006; Filipek, Richelme, Kennedy, & Caviness, 1994; Savic & Lindström, 2008). Essas diferenças estruturais cerebrais são utilizadas como parâmetro de comparação nos estudos que utilizam amostras de sujeitos com Transtorno de Identidade de Gênero em relação a controles normais de ambos os sexos.

### **2.3.3. Achados de Neuroimagem em TIG MTF**

O primeiro estudo utilizando imagens de ressonância magnética se concentrou em analisar uma região de interesse específica: o corpo caloso. Tal estudo utilizou a metodologia ROI, arrolou 20 TIG-MTF e 40 controles (20 homens e 20 mulheres) e não evidenciou diferenças anatômicas no corpo caloso comparando homens, mulheres e TIG-MTF (Emory, Williams, Cole, Amparo, & Meyer, 1991). O segundo e o terceiro estudos que utilizaram MRI anatômica aplicaram a metodologia de VBM. O primeiro deles foi realizado por Luders et al. e publicado em 2009. Foram arrolados 24 TIG-MTF que não tinham utilizado hormônios femininos e 30 homens e 30 mulheres. Os resultados mostraram diferenças entre TIG-MTF e controles femininos e masculinos em 22 regiões, sendo que em 20 destas o grupo das mulheres apresentava maior volume de substância cinzenta em comparação a homens e TIG-MTF, a não ser em duas regiões, putamen esquerdo e direito, nas quais os TIG-MTF apresentavam maior volume. Quando

corrigido para múltiplas comparações, manteve-se apenas o achado de maior putamen direito. Em geral, essa amostra de TIG-MTF apresentou volumes mais semelhantes aos dos homens, a não ser pelo putamen que ficou dentro da variabilidade do grupo feminino (Luders et al., 2009b).

Savic & Arver também utilizaram VBM e VOI (Volume of Interest - Volume de interesse) para testar a hipótese de que a disforia de gênero seria uma consequência da diferenciação sexual cerebral atípica. Eles arrolaram 24 TIG-MTF autogenifílicos, 24 homens heterossexuais e 24 mulheres heterossexuais. Nos resultados de VBM foram observados maiores volumes de substância cinzenta em TIG-MTF em relação a homens e mulheres na junção temporoparietal direita (ao redor do giro angular e na porção posterior do giro temporal superior), em córtex frontal inferior direito e em córtex insular direito. Além disso, foram observados menor volume relativo de tálamo e menores volumes de putamen bilateralmente no grupo TIG-MTF em relação aos dois grupos controles na abordagem de VOI. Este estudo foi o primeiro a reportar esses achados de volumetria baseada em voxels em TIG-MTF (Savic & Arver, 2011).

Do ponto de vista da metodologia de DTI, há um estudo comparando os feixes de axônios de TIG-MTF em relação a homens e mulheres. Foram comparados 18 TIG-MTF com 19 homens e 19 mulheres utilizando-se a metodologia de TBSS (Tract-Based Spatial Statistics - Estatística espacial baseada nos tratos). Os autores encontraram um padrão de microestrutura da substância branca no grupo dos TIG-MTF, ficando intermediário entre o padrão de homens e de mulheres. Essas características foram encontradas

bilateralmente no fascículo longitudinal superior, no cíngulo anterior direito, no fórceps menor direito e no trato corticoespinal direito. Os autores concluem que esses achados sugerem um processo de masculinização incompleto dos TIG-MTF durante o desenvolvimento cerebral (Rametti et al., 2011).

Através da abordagem de ressonância magnética funcional, encontramos quatro trabalhos que adquiriram imagens funcionais cerebrais de sujeitos com TIG enquanto realizavam alguma tarefa neuropsicológica. Partindo do conhecimento de que andrógenos e estrógenos afetam a performance de certos testes cognitivos, particularmente aqueles envolvendo fluência verbal e rotação mental (comparar dois objetos em 3D e dizer se eles são a mesma imagem), Sommer et al. obtiveram imagens funcionais enquanto realizam testes cognitivos dos referidos tipos de 6 sujeitos TIG-FTM e 8 sujeitos TIG-MTF antes e depois de receberem tratamento hormonal. Os autores encontraram, em ambos os grupos, ativação aumentada de fluência verbal e de rotação mental com o uso de esteróides sexuais e não encontraram alteração do padrão de lateralização cerebral devido a esse tratamento (Sommer et al., 2008). Esse estudo, contudo, não comparou TIG com homens e mulheres, mas é o primeiro realizado com uso de ressonância magnética funcional nessa população.

Partindo do conhecimento de diferenças de ativação de regiões cerebrais entre homens e mulheres em relação a estímulo erótico, Gizewski et al. compararam 12 homens, 12 mulheres e 12 TIG-MTF sem uso de hormônios enquanto assistiam a cenas eróticas dentro do scanner de

ressonância magnética. Os autores encontraram um padrão de ativação cerebral nos TIG-MTF mais semelhante ao encontrado em mulheres e diferente dos homens. TIG-MTF apresentaram menor ativação cerebral em tálamo esquerdo, amígdala bilateralmente, córtex orbitofrontal bilateralmente e córtex insular bilateralmente de maneira semelhante às mulheres em comparação aos homens. Não foi encontrada nenhuma ativação maior quando comparados os TIG-MTF com mulheres apenas (Gizewski et al., 2009).

Outro grupo de pesquisa, utilizando a tarefa cognitiva de rotação mental de figuras em 3D ao mesmo tempo que adquirindo imagens cerebrais funcionais, comparou 11 TIG-MTF antes de utilizarem hormônios, 11 TIG-MTF em uso de hormônios com 13 homens heterossexuais. Os três grupos ativaram a rede relacionada a essa tarefa cognitiva: córtex parietal bilateral, córtex frontal medial e lateral, córtex temporal e lobo occipital. A comparação entre homens e os dois grupos de TIG-MTF demonstrou maior ativação de córtex parietal inferior e superior esquerdo nos homens. TIG-MTF que utilizaram hormônios apresentaram maior ativação do que homens em córtex do cíngulo anterior direito, giros frontais médio, medial e superior direito, giro frontal medial e superior esquerdo, giro pós-central e pré-central esquerdo, giro temporal médio esquerdo e caudado esquerdo e direito. Os autores concluem que o padrão de ativação dos TIG-MTF é significativamente diferente do de homens ao processar a tarefa de rotação mental, mas não confirmaram a interferência dos hormônios na diferença de padrão de ativação ao compararem os dois grupos de TIG-MTF (Schöning et

al., 2010).

Com o objetivo de investigar se TIG-MTF e TIG-FTM em tratamento hormonal apresentariam diferentes padrões de ativação cortical durante a tarefa cognitiva de rotação mental, Carrillo et al. recrutou 18 TIG-MTF, 19 TIG-FTM, 23 homens e 19 mulheres e adquiriu fMRI durante a tarefa de rotação mental. Os resultados mostraram que TIG-MTF em uso de hormônios tiveram ativação cortical inferior à de homens na região parietal e aumentada do que as mulheres na região pré-frontal orbital e caudado direito. Os autores sugerem que a hipoativação em região parietal em relação aos homens pode se dever ao uso de hormônios (Carrillo et al., 2010).

O corpo de evidências de diferenças anatômicas e funcionais cerebrais de paciente com TIG ainda é restrito, mas seus achados já indicam algumas regiões mais associadas com a diferença entre TIG-MTF e controles, mesmo que muitas vezes não seja possível uma comparação tão direta entre as diferentes metodologias.

Tabela 01. Resumo dos Achados de Neuroimagem de MTF

<b>Autor (data)</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Amostra</b>	<b>Achados</b>
Emory (1991)	ROI	20 TIG-MTF 20 Mulheres 20 Homens	Ausência de diferenças em Corpo Caloso
Luders (2009)	VBM	24 TIG-MTF 30 Mulheres 30 Homens	MTF apresentaram: - Maior putamen direito

<b>Autor (data)</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Amostra</b>	<b>Achados</b>
Savic (2011)	VBM + VOI	24 TIG-MTF 24 Mulheres 24 Homens	<p>Maior volume em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Junção Temporoparietal direita;</li> <li>- Córtex Frontal inferior direito;</li> <li>- Córtex Insular direito</li> </ul> <p>Menor volumes bilaterais em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tálamo</li> <li>- Putamen</li> </ul>
Rametti (2011)	DTI	18 TIG-MTF 19 Mulheres 19 Homens	<p>Padrão intermediário de microestrutura da substância branca entre homens e mulheres no:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fascículo longitudinal superior bilateral</li> <li>- Cíngulo anterior direito</li> <li>- Fórceps menor direito</li> <li>- Trato corticoespinal direito</li> </ul>
Sommer (2008)	fMRI	6 TIG-FTM 8 TIG-MTF	<p>Ativação aumentada com o uso de esteróides sexuais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluência verbal</li> <li>- Rotação mental</li> </ul> <p>Sem alteração:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Padrão de lateralização cerebral</li> </ul>
Gizewski (2009)	fMRI	12 TIG-MTF 12 Mulheres 12 Homens	<p>Padrão de ativação cerebral similar ao encontrado em mulheres</p> <p>Padrão de ativação inferior ao encontrado em homens em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tálamo esquerdo</li> <li>- Amígdala bilateralmente</li> <li>- Córtex orbitofrontal bilateralmente</li> <li>- Córtex Insular bilateralmente</li> </ul>

<b>Autor (data)</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Amostra</b>	<b>Achados</b>
Schöning (2010)	fMRI	11 TIG-MTF sem uso de hormônios  11 TIG-MTF em uso de hormônios  13 Homens	Homens com maior ativação: - Córtex parietal inferior e superior esquerdo  TIG-MTF (uso de hormônios) maior ativação: - Córtex do cíngulo anterior direito - Giro frontal médio direito - Giro frontal medial direito - Giro frontal superior direito - Giro frontal medial esquerdo - Giro frontal superior esquerdo - Giro pós-central esquerdo - Giro pré-central esquerdo - Giro temporal médio esquerdo - Caudado bilateral
Carillo (2010)	fMRI	18 TIG-MTF 19 TIG-FTM 19 Mulheres 23 Homens	Homens com maior ativação em: - Lobo Parietal superior esquerdo - Precuneus esquerdo - Lobo Parietal superior direito - Lobo Parietal inferior direito

#### **2.3.4. Achados de Amostras Monozigóticas e Dizigóticas**

Do ponto de vista genético, os estudos de caso de gêmeos, tanto monozigóticos e dizigóticos são de grande importância para se compreender a influência dos fatores genéticos no desenvolvimento do TIG. Recente revisão de casos relatados na literatura realizada por Heylens et al. (Heylens et al., 2011) relatou 13 pares de gêmeos femininos FTM (3 pares MZ e concordantes) e 31 pares de gêmeos masculinos MTF (6 pares MZ e concordantes), dos quais nenhum dos pares DZ era concordante para TIG.

Tabela 02. Resumo dos achados de gêmeos com TIG

	13 pares FTM		31 pares MTF	
	MZ = 8	DZ = 5	MZ = 15	DZ = 16
Concordante	3	Nenhum	6 (40%)	Nenhum
Discordante	5	5	9	16

Os autores salientam que essa maior concordância para a ocorrência de TIG em gêmeos MZ do que DZ é consistente com a influência genética na gênese do transtorno, porém ressaltam que não se pode excluir a influência de fatores ambientais compartilhados ou não compartilhados no desenvolvimento do transtorno.

Considerando os achados da literatura sobre a gênese do transtorno de identidade de gênero do ponto de vista genético, hormonal intrauterino e neuroanatômico e neurofuncional, cabe salientar que, dentre os relatos de caso de gêmeos monozigóticos discordantes para transtorno de identidade de gênero (nove pares conforme a tabela acima), nenhum destes estudou os pacientes do ponto de vista neuroanatômico usando técnicas de neuroimagem por ressonância magnética. Observando que o sentimento persistente e repetitivo de desconforto com as características sexuais do próprio corpo é característico da disforia de gênero, torna-se importante investigar regiões cerebrais que possam estar envolvidas em circuitos neuronais ligados à percepção corporal e à percepção de si próprio, pensando-se que esse sintoma possa estar ligado a uma ruminação desse tipo de preocupação. Nessa linha, existe apenas um estudo que apresenta



resultados para além do hipotálamo e tálamo, analisando regiões corticais relacionadas com essas funções (Savic & Arver, 2011). Contudo, até o momento não há estudos que se concentram especificamente nas características da espessura cortical de pacientes com TIG. Aumentos de volumes de substância cinzenta já foram relacionados com grande atividade funcional em áreas cerebrais relacionadas a atividades mentais específicas (Holzel et al., 2007; Maguire et al., 2000).

Levando em consideração a sensação persistente e repetitiva de desconforto com a percepção de estar no corpo “errado” como característica nuclear do transtorno e tendo como amostra um par de gêmeos monozigóticos discordantes para esse transtorno, formulamos a hipótese de que o gêmeo afetado apresente diferenças de espessura cortical nas regiões relacionadas à senso-percepção e à percepção do próprio corpo em comparação ao seu irmão que não apresenta TIG.

### **3. JUSTIFICATIVA**

O presente estudo de um par de gêmeos monozigóticos discordantes para transtorno de identidade de gênero, do tipo masculino-para-feminino, do ponto de vista neuroanatômico *in vivo*, com uso de ressonância magnética estrutural de alta resolução é o primeiro a ser relatado na literatura médica mundial. A caracterização aprofundada da neuroanatomia através desta metodologia contribui na busca pelos fatores neurobiológicos que estão associados à gênese deste transtorno.

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

Caraterizar as diferenças de espessura do córtex cerebral através da técnica de Morfometria Baseada em Superfície (SBM) e as diferenças de volume de substância cinzenta cerebral através da técnica de Morfometria Baseada em Voxels (VBM) entre os gêmeos monozigóticos.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1. AMOSTRA**

A amostra do presente trabalho é composta por um par de gêmeos monozigóticos discordantes para o transtorno de identidade de gênero. O gêmeo portador do TIG (MTF) procurou o atendimento no Programa de Transtorno de Identidade de Gênero (PROTIG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e, assim, a equipe do ambulatório fez contato com o irmão gêmeo (M) para avaliá-lo também. MTF realizou cirurgia de redesignação sexual com a equipe cirúrgica deste programa em 2010 (Lobato et al., 2006). Ambos os gêmeos foram avaliados do ponto de vista psiquiátrico pela equipe psiquiátrica do ambulatório, foram submetidos a exame clínico completo para identificação de outras possíveis afecções clínicas e realizaram uma coleta de sangue para confirmar a zigosidade. Ambos realizaram os exames de ressonância magnética em Maio de 2011, no mesmo hospital. Eles estavam com 24 anos completos na data de realização dos exames e das avaliações; completaram educação de nível

médio e apresentaram QI estatisticamente semelhantes, aferidos pelo WAIS-III. Eram destros, conforme avaliação de lateralidade com a aplicação do Inventário de Edimburgh (Oldfield, 1971) e livres de quaisquer outras patologias médicas ou psiquiátricas. O gêmeo MTF estava em uso de hormônios femininos há três anos. A mãe deles foi entrevistada para obtenção de histórico da gestação, infância e outras possíveis diferenças entre os gêmeos. Mãe relata que durante a gestação sofreu com o sequestro de um outro filho seu e utilizou por período curto benzodiazepínicos. Os gêmeos entenderam e assinaram termo de consentimento informado sobre os procedimentos realizados na pesquisa. O referido termo foi previamente aprovado pelo comitê de Ética do HCPA.

## **5.2. AQUISIÇÃO DAS IMAGENS**

Foram adquiridas imagens de ressonância magnética estrutural de encéfalo utilizando-se um scanner de corpo inteiro de 1,5T Achieva (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), com o uso de uma bobina de crânio de oito canais para recepção do sinal. Foram realizados quatro exames com cada sujeito, no intuito de aumentar o volume de dados estruturais visando a diminuir as possíveis variabilidades de aquisição inerentes ao método. Todas as imagens estruturais de crânio total (baseadas no sinal T1) foram adquiridas utilizando-se a sequência SPGRE (Spoiled Gradient Recalled Echo). Esta sequência de aquisição de imagens propiciou a obtenção de imagens anatômicas estruturais de crânio-total com resolução espacial isotrópica de  $1\text{mm}^3$  num tempo total de exame de 6

minutos e 33 segundos. Para cada exame, foram adquiridas 170 fatias contíguas com uma matriz de imagem de 232x256 (leitura e fase). Outros parâmetros de aquisição das imagens foram respectivamente TR/TE/TI=8.70/4.0/1000 ms e Flip Angle= 8°. Possíveis movimentos da cabeça foram minimizados com a colocação de almofadas de espuma dentro da bobina de crânio.

### **5.3. PROCESSAMENTO DAS IMAGENS**

As imagens adquiridas foram processadas através de dois procedimentos distintos, conforme as análises que decorreriam subsequentemente.

#### **5.3.1. Morfometria Baseada em Voxels (VBM)**

Primeiramente, as imagens foram convertidas de seu formato original (DICOM - Digital Imaging and Communications in Medicine - <http://www.rsna.org/Technology/DICOM/>) para o formato NifTI-1 (Neuroimaging Informatics Technology Initiative - <http://www.nifti.nih.gov/nifti-1>), utilizando-se o software dcm2nii ( <http://cabitl.com/mricro/mricron/dcm2nii.html>). As imagens, já em formato NifTI, foram carregadas no primeiro software de análise SPM5 (The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London; [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/))(Ashburner & Friston, 2005) para serem processadas pela técnica de Morfometria Baseada em Voxels (VBM - Voxel Based Morphometry) utilizando-se o pacote VBM5.1 (<http://dbm.neuro.uni->

[jena.de/vbm/](http://jena.de/vbm/)) (Ashburner & Friston, 2000; Luders, Gaser, Jancke, & Schlaug, 2004).

O processamento pela técnica de Morfometria Baseada em Voxels inclui diversos procedimentos, listados a seguir na ordem em que foram realizados: 1) verificação de artefatos do scanner de ressonância e de anormalidades anatômicas grosseiras em cada uma das imagens originais convertidas para NIfTI; 2) redefinição das coordenadas x,y,z de origem de cada uma das imagens colocando em 0,0,0 a partir da comissura anterior; 3) utilização do pacote VBM5.1 para realização dos procedimentos de Normalização, Correção de Viéses (bias-correction) e Segmentação (em Massa Cinzenta, Massa Branca e Líquido Céfalo-Raquidiano); 4) verificação da homogeneidade da amostra; 5) Suavização, utilizando-se uma FWHM de 12mm; 6) definição do modelo estatístico a ser aplicado: teste-t para duas amostras em relação à segmentação de Massa Cinzenta; 7) estimação do modelo; 8) definição dos contrastes para simples diferença entre dois grupos. Utilizamos as quatro imagens de cada um dos sujeitos para definir cada grupo para a comparação.

### **5.3.2. Morfometria Baseada em Superfície (SBM)**

Num segundo momento, as imagens originais em formato DICOM foram convertidas para o formato MGZ como primeiro processo da sequência de procedimentos da análise conduzida pelo software de análise de neuroimagem FreeSurfer v.5.0 (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Harvard University, Cambridge, MA, USA -

<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)(Fischl, 2012). Os passos subsequentes são automatizados e incluem os seguintes procedimentos na ordem em que ocorrem: 1) correção de movimento; 2) remoção de tecido não-cerebral (Figura 01)(Dale, Fischl, & Sereno, 1999); 3) transformação automatizada para espaço Talairach; 4) segmentação de massa branca subcortical e estruturas volumétricas profundas de massa cinzenta; 5) normalização da intensidade; 6) tesselação dos limites das bordas entre massa cinzenta e branca (Figura 02) (Dale et al., 1999); 7) correção automatizada de defeitos topológicos; 8) deformação da superfície para formar a fronteira entre massa branca e massa cinzenta e a fronteira entre massa cinzenta e líquido cefaloraquidiano; 9) inflação da superfície (Figura 03); 10) registro da imagem para o atlas esférico que utiliza o padrão individual de circunvoluções do córtex para parear a geometria cortical entre os diferentes sujeitos a serem comparados (Figura 03); 11) parcelamento do córtex cerebral em unidades baseadas na estrutura dos giros e sulcos corticais (Figura 05 e 06) (Desikan et al., 2006); e 12) geração de uma variedade de dados baseados nessas superfícies analisadas, incluindo mapas corticais sobre a curvatura cerebral, profundidade de sulcos, volume de diversas áreas cerebrais e cálculo da espessura do córtex de todas as regiões do mesmo (Fischl, Sereno, & Dale, 1999) (Salat, 2004). Espessura cortical é definida como a distância em milímetros em três dimensões entre a borda da substância branca com a substância cinzenta até a borda da substância cinzenta com o líquido céfalo-raquidiano.

Figura 01. Remoção de tecido não-cerebral.

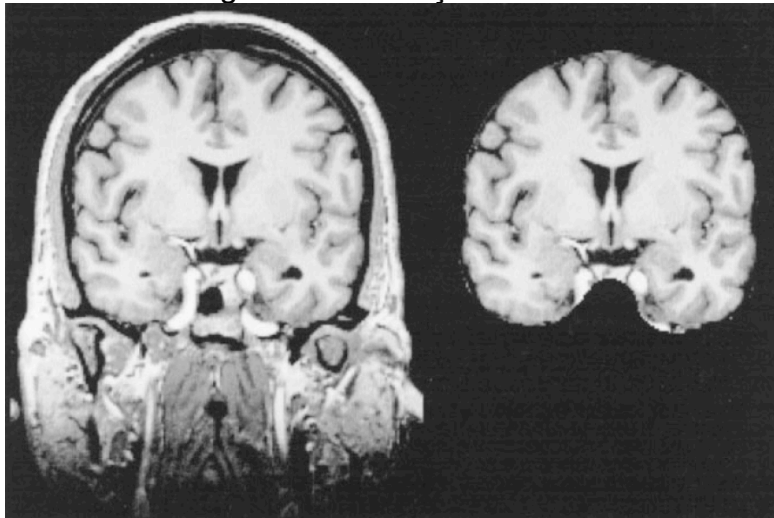


Figura 02. Tesselação dos limites das bordas entre massa cinzenta e branca.

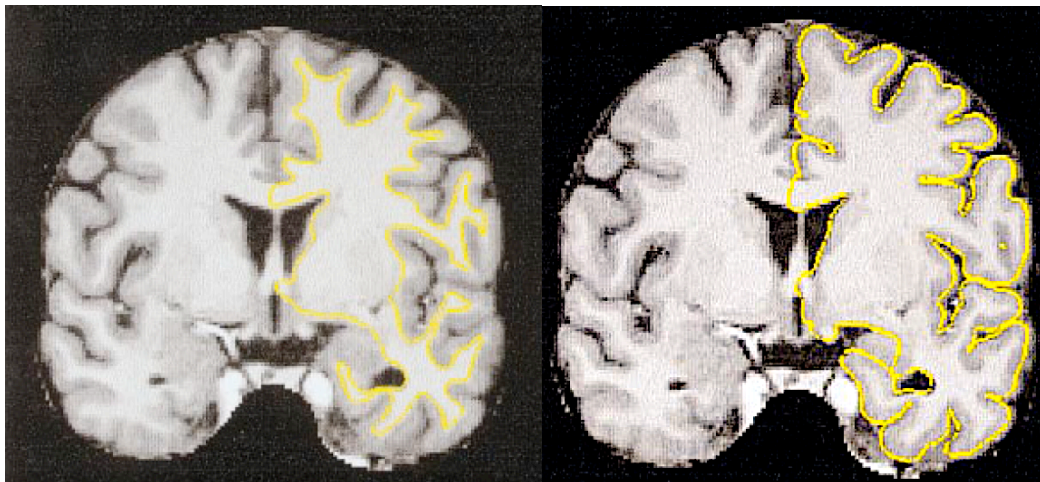


Figura 03. Inflação da superfície e registro para o atlas esférico

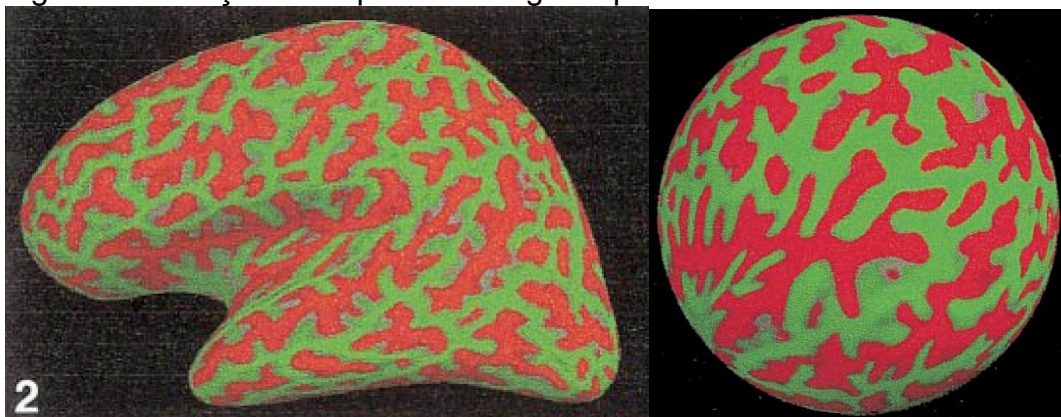


Figura 04. Outras representações do atlas esférico

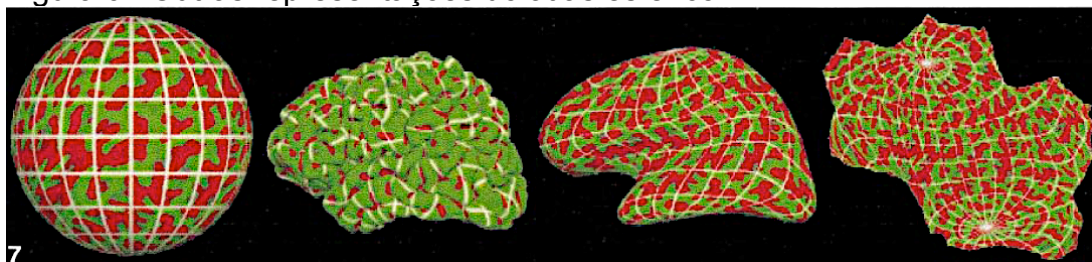


Figura 05. Parcelamento do córtex cerebral - vista lateral (Desikan et al., 2006).

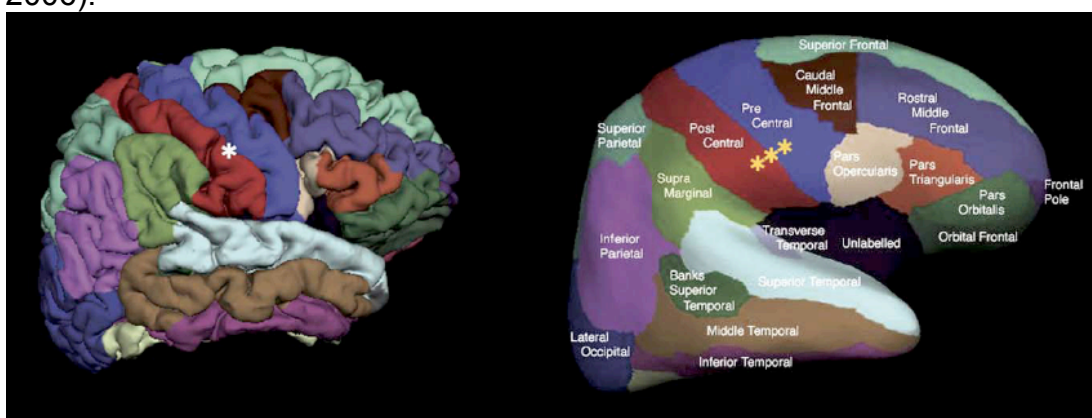
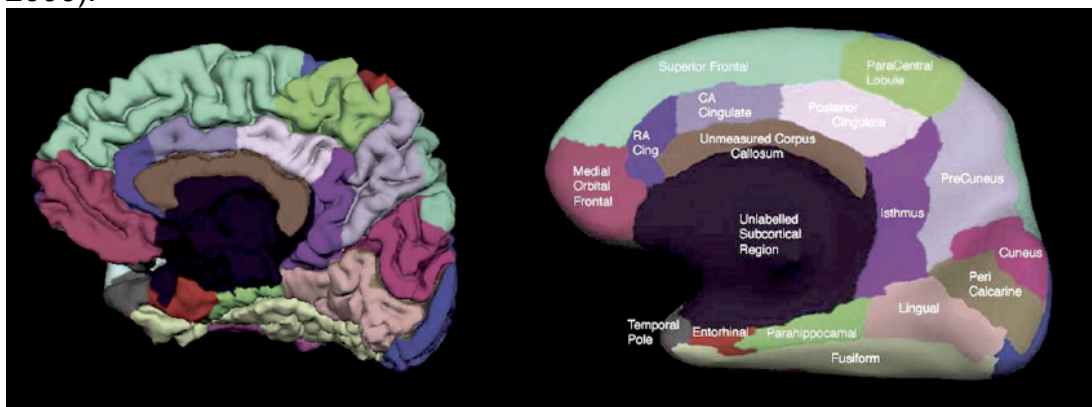


Figura 06. Parcelamento do córtex cerebral - vista medial (Desikan et al., 2006).





#### **5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística, assim como o processamento das imagens, foi feita em dois momentos diferentes, a partir dos dados gerados de cada uma das abordagens de processamento das imagens.

Com as imagens de ambos os processamentos, foi realizado um teste t para amostras independentes, utilizando-se o total de quatro imagens de cada sujeito como um grupo. Ambos foram corrigidos para múltiplas comparações, utilizando-se uma FDR em  $p < 0,001$ .

## 6. ARTIGO

**Cortical thickness differences in a monozygotic male twin pair discordant for male-to-female gender identity disorder.**

**Artigo submetido no formato de carta ao CORTEX**

**Fator de Impacto (2011) = 7.215**

[A seção de Letter to the Editor da CORTEX aceita apenas a submissão do manuscrito sem Abstract, com apenas uma tabela e uma figura e somente 10 referências bibliográficas]

Felipe Picon<sup>1</sup>, João Sato<sup>2</sup>, Tahiana Andreazza<sup>1</sup>, Maurício Anés<sup>1</sup>, Eugenio Grevet<sup>1</sup>, Claiton Baú<sup>1</sup>, Paulo Belmonte-de-Abreu<sup>1</sup>, Maria Inês Lobato<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal University of Rio Grande do Sul. Psychiatry Post-Graduate Program. Porto Alegre – RS – Brazil.

Rua Ramiro Barcelos 2350 – Postal Code 90035-903 – Porto Alegre – Brazil.

<sup>2</sup> Federal University of ABC. Center of Mathematics Computation and Cognition. Santo André – SP – Brazil

Corresponding Author: Felipe Picon

Email: [felipepicon@gmail.com](mailto:felipepicon@gmail.com)

Phone/Fax: 55 51 3359-8264

Rua Ramiro Barcelos, 2350. 4º Andar. Serviço de Psiquiatria.

Postal Code: 90035-903

Title:

Cortical thickness differences in a monozygotic male twin pair discordant for male-to-female gender identity disorder

1. Introduction:

Gender-identity disorder (GID) is characterized by a strong and persistent cross-gender identification and persistent discomfort about one's assigned gender or a sense of inappropriateness in the role of that gender (APA, 2004). Despite decades of research, the etiology of this disorder remains largely unknown. Current hypotheses for its development presume an atypical sexual differentiation of the brain, due to genetic, and/or early organizational effect of testosterone during fetal development. This phenomenon is believed to be due to the different moments of sex differentiation between brain and genitals, the brain occurring later on the development (Swaab, 2007). Two studies used magnetic resonance imaging applying voxel-based morphometry (VBM) analysis. Luders et. al compared 24 MTF-GID to 30 female and 30 male controls and found increased gray matter (GM) volume in MTF only in right putamen (Luders et al., 2009). Savic et al. also used VBM and studied 24 gynephilic MTF subjects in comparison to 24 heterosexual male and 24 heterosexual female and found that MTF had increased GM volume in the right temporo-parietal junction, right inferior frontal and insular cortex, and decreased GM volume in the thalamus and putamen (Savic & Arver, 2011). These regions are involved in networks

related to own body and self-perception and they also could be associated with the ruminative thought or worrying about being in the “wrong” body. Thus we hypothesized that the MTF twin would present differences in cortical thickness in comparison with his brother.

## 2. Participants and Methods:

### 2.1. Participants

One monozygotic male twin pair discordant for gender identity disorder came to our attention through the Gender Identity Disorder Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in Porto Alegre, Brazil (Lobato et al., 2006). Both twins were assessed for psychiatric disorders, underwent physical examination, had a blood sample withdraw (to confirm zygoty). They were 24y.o. by the time of the MRI scans. Both were right-handed (Oldfield, 1971), unmedicated and clear of any other medical illnesses. Both twins signed an informed consent regarding the MRI procedure, blood sampling, and diagnostic interviews.

### 2.2. Data acquisition

Data were acquired on a 1.5T Achieva scanner (Philips Medical Systems), using a 8-channel head coil. Each subject was scanned four times. SPGRE sequence was used to provide whole-brain anatomical data with isotropic spatial resolution of  $1\text{mm}^3$ . Image parameters were TR/TE/TI=8.70/4.0/1000 ms, Flip Angle =  $8^\circ$ , 6min 33sec, 170 slices, matrix=232x256.

### 2.3. Data processing

The acquired T1-weighted images were processed for cortical thickness analysis with FreeSurfer v.5.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (Fischl et al., 2004) and for Voxel-Based Morphometry (VBM 5.1) (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) with SPM5 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)) (Ashburner, 2000) and Matlab 7.9.0 (MathWorks).

### 2.4. Statistical Analysis

For the FreeSurfer analysis we used the QDEC tool. For both analysis we ran a t-test for two independent samples using 4 images of each subject as a group and then corrected for multiple comparisons, using false discovery rate at  $p < 0.001$ .

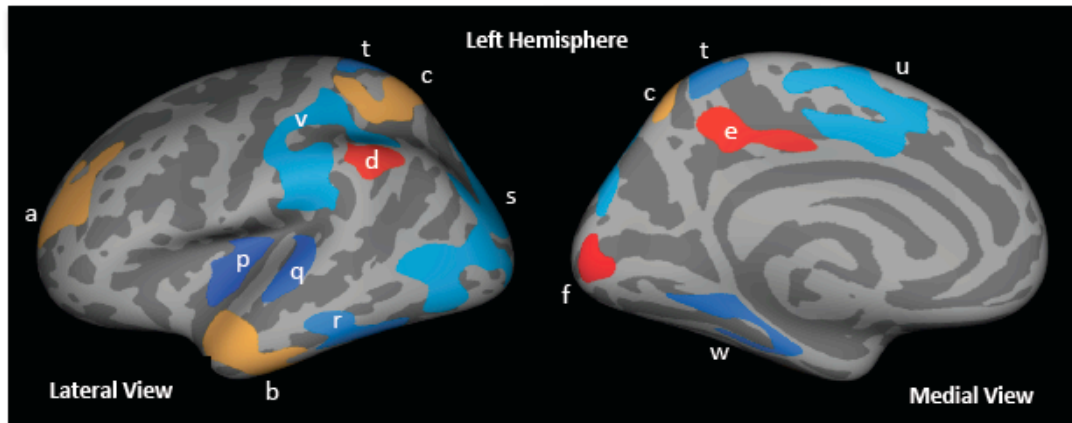
## 3. Results:

Both twins were physically healthy, and presented no other psychiatric disorder, apart from Gender Identity Disorder in the affected twin, which was of the MTF subtype. They did not differ in education and social-economical status, and both chromosomal analysis revealed a normal male karyotype (46XY). All MRI were free from gross anatomical abnormalities.

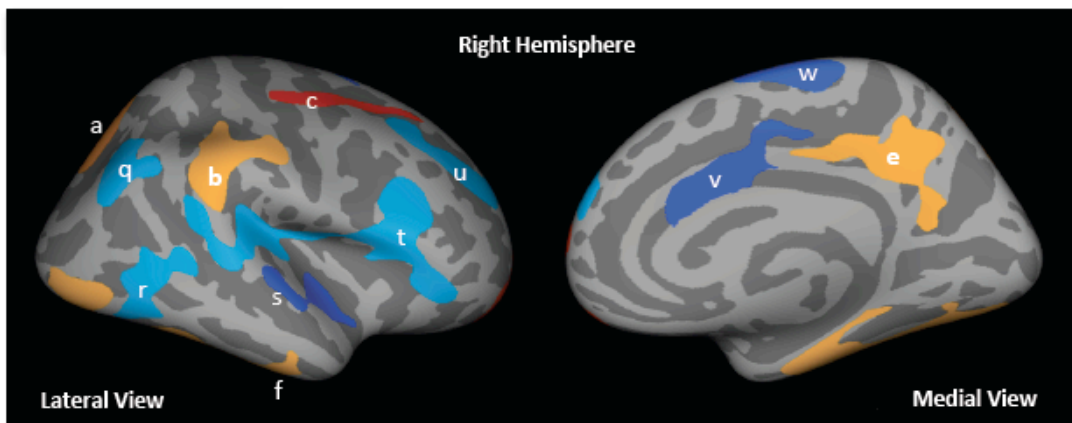
Differences in cortical thickness between the MTF twin and his male (M) brother were statistically significant in several cortical areas of both hemispheres. The MTF twin presented 6 areas with thicker cortex, 8 areas with thinner cortex in the left hemisphere (LH) and 6 areas with thicker cortex

and 7 areas with thinner cortex in the right hemisphere (RH) (Figure 1). MTF showed increased GM volume in 10 areas (13 clusters) of the LH and 10 areas (12 clusters) of the RH. MTF show decreased GM volume in 16 areas (22 clusters) of the LH and 13 areas (22 clusters) of the RH (Table 1). On the LH, MTF presented increased thickness in the pericalcarine, posterior cingulate and rostral middle frontal cortex, as well as increased GM volume on VBM in overlapping regions, and decreased thickness in superior temporal, parahippocampal, precuneus and middle temporal cortex overlapping with decreased GM in similar regions. On the RH, MTF presented increased thickness in middle frontal, inferior temporal and supramarginal cortex and increased GM volume in coherent regions, and decreased thickness in posterior cingulate and inferior parietal cortex and decreased GM volume in these regions on VBM. We found also one subcortical region in the left caudate body that showed decreased GM volume in the MTF.

Figure 01. FreeSurfer cortical thickness results



**Figure 1a. FreeSurfer Cortical Thickness Results - Left Hemisphere**  
**MtF > Male:** a) Rostral Middle Frontal, b) Middle Temporal, c) Superior Parietal, d) Inferior Parietal, e) Posterior Cingulate, f) Pericalcarine.  
**MtF < Male:** p) Insula, q) Superior Temporal, r) Middle Temporal, s) Superior Parietal, t) Precuneus, u) Superior Frontal, v) Postcentral, w) Para Hippocampal.



**Figure 1b. FreeSurfer Cortical Thickness Results - Right Hemisphere**  
**MtF > Male:** a) Superior Parietal, b) Supramarginal, c) Caudal Middle Frontal, d) Lateral Orbito Frontal, e) Precuneus, f) Inferior Temporal.  
**MtF < Male:** q) Inferior Parietal, r) Middle Temporal, s) Superior Temporal, t) Parstriangularis, u) Superior Frontal, v) Posterior Cingulate, w) Paracentral

Table 01. VBM results

VBM Results - Left Cerebral Hemisphere													
Statistics: p values adjusted for the volumes													
set-level		cluster-level			voxel-level				Tailarach Coord				
p	c	p	k	p	p	p	T	(Z)	p	X	Y	Z	
		corrected	E	uncorrected	FEW-cor	FDR-con			uncorrected	mm	mm	mm	
<b>MTF &gt; M</b>													
0.00018		0.000	962	0.000	0.000	0.000	79.48	6.32	0.000	-34	11	23	Inferior Frontal Gyrus
0.00018		0.000	620	0.000	0.001	0.000	69.71	6.19	0.000	-18	31	29	Medial Frontal Gyrus
0.00018		0.000	674	0.000	0.003	0.000	53.84	5.95	0.000	-25	2	46	Middle Frontal Gyrus
0.00018					0.043	0.000	34.09	5.48	0.000	-35	0	47	Middle Frontal Gyrus
0.00018		0.008	1	0.036	0.048	0.000	33.44	5.46	0.000	-20	23	29	Medial Frontal Gyrus
0.00018					0.014	0.000	41.18	5.68	0.000	-24	-38	43	Cingulate Gyrus
0.00018		0.000	1295	0.000	0.000	0.000	94.25	6.47	0.000	-15	-90	21	Cuneus
0.00018					0.018	0.000	39.48	5.63	0.000	-27	-76	18	Middle Occipital Gyrus
0.00018		0.000	345	0.000	0.004	0.000	49.75	5.87	0.000	-42	-67	-2	Inferior Temporal Gyrus
0.00018		0.000	281	0.000	0.006	0.000	47.86	5.83	0.000	-39	-64	10	Middle Occipital Gyrus
0.00018		0.000	989	0.000	0.000	0.000	112.86	6.63	0.000	-18	-52	43	Precuneus
0.00018		0.000	1696	0.000	0.000	0.000	133.13	6.78	0.000	-36	-56	29	Superior Temporal Gyrus
0.00018		0.000	4	0.000	0.045	0.000	33.76	5.47	0.000	-36	-73	7	Middle Temporal Gyrus
<b>MTF &lt; M</b>													
0.00044		0.000	160	0.000	0.001	0.000	62.37	6.09	0.000	-34	6	53	Precentral Gyrus
0.00044		0.000	278	0.000	0.004	0.000	50.75	5.89	0.000	-16	30	40	Medial Frontal Gyrus
0.00044					0.026	0.000	37.13	5.57	0.000	-21	23	46	Superior Frontal Gyrus
0.00044		0.000	7	0.000	0.030	0.000	36.09	5.54	0.000	-34	66	-12	Superior Frontal Gyrus
0.00044		0.008	1	0.036	0.035	0.000	35.24	5.52	0.000	-8	46	-34	Orbital Gyrus
0.00044		0.000	7	0.000	0.037	0.000	35.00	5.51	0.000	-43	60	7	Middle Frontal Gyrus
0.00044		0.000	10	0.000	0.044	0.000	33.92	5.48	0.000	-40	3	38	Middle Frontal Gyrus
0.00044					0.014	0.000	41.04	5.67	0.000	-7	12	29	Cingulate Gyrus
0.00044		0.000	414	0.000	0.006	0.000	47.46	5.83	0.000	-28	-53	8	Parahippocampal Gyrus
0.00044		0.000	4	0.000	0.036	0.000	35.04	5.51	0.000	-21	-21	-24	Parahippocampal Gyrus
0.00044		0.000	516	0.000	0.001	0.000	61.02	6.07	0.000	-26	-85	10	Middle Occipital Gyrus
0.00044					0.008	0.000	44.88	5.76	0.000	0	-90	-11	Lingual Gyrus
0.00044		0.000	138	0.000	0.006	0.000	47.13	5.81	0.000	-31	-42	32	Sub-Gyral
0.00044		0.000	245	0.000	0.018	0.000	39.57	5.64	0.000	-19	-61	29	Precuneus
0.00044		0.000	636	0.000	0.000	0.000	174.59	7.01	0.000	-3	15	14	Caudate
0.00044		0.000	349	0.000	0.000	0.000	124.61	6.72	0.000	-43	-64	22	Middle Temporal Gyrus
0.00044		0.000	2948	0.000	0.000	0.000	92.30	6.45	0.000	-47	15	-8	Superior Temporal Gyrus
0.00044					0.003	0.000	54.61	5.96	0.000	-38	11	-27	Superior Temporal Gyrus
0.00044		0.000	70	0.000	0.008	0.000	44.99	5.77	0.000	-62	-18	9	Transverse Temporal Gyrus
0.00044		0.000	77	0.000	0.015	0.000	40.59	5.66	0.000	-56	-23	-32	Inferior Temporal Gyrus
0.00044		0.000	40	0.000	0.022	0.000	37.96	5.59	0.000	-42	-23	-26	Inferior Temporal Gyrus
0.00044		0.000	15	0.000	0.024	0.000	37.47	5.58	0.000	-43	-6	-27	Inferior Temporal Gyrus



### VBM Results - Right Cerebral Hemisphere

Statistics: p values adjusted for the volumes

set-level		cluster-level			voxel-level				Talairach Coord				
p	c	p	k	p	p	p	T	(Z)	p	X	Y	Z	
		correcte	E	uncorrecte	FEW-cor	FDR-con			uncorrec	mm	mm	mm	
<b>MTF &gt; M</b>													
0.00018		NaN	4498	0.000	0.000	0.000	259.11	7.33	0.000	22	36	29	Superior Frontal Gyrus
0.00018		0.000	2039	0.000	0.000	0.000	156.53	6.92	0.000	28	-3	41	Middle Frontal Gyrus
0.00018					0.000	0.000	80.41	6.33	0.000	16	-10	48	Medial Frontal Gyrus
0.00018		0.000	50	0.000	0.001	0.000	60.96	6.07	0.000	50	5	33	Inferior Frontal Gyrus
0.00018		0.000	170	0.000	0.008	0.000	45.56	5.78	0.000	39	-71	0	Inferior Occipital Gyrus
0.00018		NaN	3368	0.000	0.000	0.000	91.54	6.45	0.000	33	-46	38	Inferior Parietal Lobule
0.00018					0.013	0.000	41.86	5.69	0.000	52	-48	42	Inferior Parietal Lobule
0.00018					0.001	0.000	65.89	6.14	0.000	32	18	5	Insula
0.00018					0.006	0.000	47.94	5.83	0.000	40	-50	22	Superior Temporal Gyrus
0.00018		0.000	1347	0.000	0.000	0.000	86.65	6.40	0.000	39	-31	11	Transverse Temporal Gyrus
0.00018		0.000	126	0.000	0.011	0.000	42.77	5.72	0.000	53	-48	-11	Inferior Temporal Gyrus
0.00018		0.000	3	0.001	0.047	0.000	33.55	5.46	0.000	55	-32	-17	Inferior Temporal Gyrus
<b>MTF &lt; M</b>													
0.00044					0.000	0.000	102.13	6.55	0.000	41	4	24	Inferior Frontal Gyrus
0.00044		0.000	1634	0.000	0.000	0.000	181.05	7.04	0.000	34	37	16	Middle Frontal Gyrus
0.00044		0.000	16	0.000	0.028	0.000	36.48	5.55	0.000	53	31	16	Middle Frontal Gyrus
0.00044		0.000	5	0.000	0.037	0.000	34.96	5.51	0.000	37	38	-12	Middle Frontal Gyrus
0.00044		NaN	5397	0.000	0.000	0.000	115.93	6.66	0.000	35	9	36	Precentral Gyrus
0.00044					0.003	0.000	53.44	5.94	0.000	53	-3	14	Precentral Gyrus
0.00044		0.000	500	0.000	0.004	0.000	50.00	5.87	0.000	21	16	51	Superior Frontal Gyrus
0.00044		0.000	195	0.000	0.009	0.000	44.21	5.75	0.000	1	11	52	Superior Frontal Gyrus
0.00044		0.000	509	0.000	0.008	0.000	45.10	5.77	0.000	44	-34	-6	Parahippocampal Gyrus
0.00044		0.000	194	0.000	0.010	0.000	43.63	5.74	0.000	11	-1	43	Cingulate Gyrus
0.00044		0.000	127	0.000	0.003	0.000	53.19	5.93	0.000	43	-91	-14	Inferior Occipital Gyrus
0.00044		0.000	2061	0.000	0.000	0.000	113.55	6.64	0.000	29	-81	20	Middle Occipital Gyrus
0.00044					0.000	0.000	90.34	6.43	0.000	37	-86	13	Middle Occipital Gyrus
0.00044		0.000	457	0.000	0.003	0.000	53.77	5.94	0.000	48	-59	-7	Middle Occipital Gyrus
0.00044					0.033	0.000	35.63	5.53	0.000	40	-89	26	Superior Occipital Gyrus
0.00044		0.000	410	0.000	0.000	0.000	91.90	6.45	0.000	38	-30	37	Inferior Parietal Lobule
0.00044		0.000	103	0.000	0.002	0.000	55.77	5.98	0.000	60	-25	29	Inferior Parietal Lobule
0.00044		0.000	255	0.000	0.003	0.000	54.41	5.96	0.000	62	-44	43	Inferior Parietal Lobule
0.00044		0.000	90	0.000	0.002	0.000	59.01	6.03	0.000	18	-43	31	Precuneus
0.00044		0.000	10	0.000	0.042	0.000	34.12	5.48	0.000	8	-88	44	Precuneus
0.00044		0.000	211	0.000	0.008	0.000	44.80	5.76	0.000	54	-70	20	Middle Temporal Gyrus
0.00044		0.000	8	0.000	0.040	0.000	34.46	5.49	0.000	73	-10	-13	Middle Temporal Gyrus

#### 4. Discussion:

This is the first report on cortical thickness with a MZ twin pair discordant for gender identity disorder. We observed overlap between the cortical thickness results and the VBM results. As reported by Savic et al. (Savic & Arver, 2011) we also found increases in GM volume in the right temporo-parietal junction, right inferior frontal and insular cortex on VBM and increased cortical thickness in these same areas with FreeSurfer. Our hypothesis that

the MTF twin would have different cortical thickness in the areas related to the own-body perception was found. This could be a secondary effect of the disorder or even a primary alteration related to the genesis of GID, but this is only speculative, because our study is not longitudinal. Futures studies should address this issue imaging children with GID symptoms. Other studies have reported increased volume of grey matter with training of specific abilities (Holzel et al., 2007; Maguire et al., 2000). Thus we can speculate that the constant worrying of gender dysphoria could be linked as if it were a “training” to these specific cortical areas. Our study has the limitation of the small sample size, but it adds cortical thickness findings to the understanding of the neuroanatomical underpinnings of GID.

#### References:

- APA. (2004). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision)* (4th ed. p. 943). Amer Psychiatric Pub.
- Ashburner, J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6), 805–821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., et al. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*, 14(1), 11–22.
- Holzel, B. K., Ott, U., Gard, T., Hempel, H., Weygandt, M., Morgen, K., & Vaitl, D. (2007). Investigation of mindfulness meditation practitioners

- with voxel-based morphometry. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3(1), 55–61. doi:10.1093/scan/nsm038
- Lobato, M. I. I., Koff, W. J., Manenti, C., da Fonseca Seger, D., Salvador, J., da Graça Borges Fortes, M., Petry, A. R., et al. (2006). Follow-up of sex reassignment surgery in transsexuals: a Brazilian cohort. *Archives of Sexual Behavior*, 35(6), 711–715. doi:10.1007/s10508-006-9074-y
- Luders, E., Sánchez, F. J., Gaser, C., Toga, A. W., Narr, K. L., Hamilton, L. S., & Vilain, E. (2009). Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *NeuroImage*, 46(4), 904–907. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.048
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4398–4403. doi:10.1073/pnas.070039597
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Savic, I., & Arver, S. (2011). Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*, 21(11), 2525–2533. doi:10.1093/cercor/bhr032
- Swaab, D. F. (2007). Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(3), 431–444. doi:10.1016/j.beem.2007.04.003

## 7. DISCUSSÃO

As diferenças de espessura cortical entre os gêmeos monozigóticos discordantes para o transtorno de identidade de gênero foram investigadas, e a hipótese de que regiões ligadas à senso-percepção poderiam apresentar diferenças entre os gêmeos, com maior espessura cortical nas regiões referidas no gêmeo TIG-MTF foram encontradas. Encontramos os mesmos achados neuroanatômicos de maior volume na Junção Temporoparietal Direita, Córtex Frontal Inferior Direito e Córtex Insular Direito no gêmeo TIG-MTF em comparação ao seu irmão M, como foi evidenciado no estudo de Savic et al., no qual foram comparados sujeitos TIG-MTF com homens e mulheres (Savic & Arver, 2011). Esse achado sugere que o maior volume de substância cinzenta nessas regiões possa estar relacionado a uma maior funcionalidade dessa rede, corroborando para a hipótese da característica sintomatológica do TIG estar ligada a uma maior atividade dessa rede de percepção corporal, levada pela constante preocupação e pensamentos relacionados a estar no “corpo errado”. Nosso estudo utilizou a mesma metodologia de processamento e análise de neuroimagem utilizada pelo referido estudo (VBM) e acrescentou ainda os achados da metodologia de mensuração da espessura cortical (SBM-FreeSurfer). Nosso achado de sobreposição entre as duas técnicas abre a possibilidade de se utilizar a espessura cortical como um dos métodos de avaliação neuroanatômica em estudos futuros, com amostras maiores.

A percepção corporal envolve uma rede neural que é constituída pelas regiões temporoparietal, córtex parietal inferior, córtex frontal inferior e córtex da insula (Nagai, Kishi, & Kato, 2007). No entanto, não é possível fazer a inferência de que o TIG decorre das alterações encontradas nessas regiões em nosso estudo e no estudo de Savic et al., pois são estudos pontuais e transversais. A explicação de que essas alterações fossem secundárias ao transtorno também é plausível, se pensarmos que a persistência do pensamento e da preocupação de estar no corpo errado seja algo que se repita intensamente, a ponto de servir como se fosse um “treinamento”. Estudos com pessoas que foram treinadas em determinadas habilidades já evidenciaram aumento de volume celular em substância cinzenta (Holzel et al., 2007; Maguire, Woollett, & Spiers, 2006). A determinação se o TIG leva a essas alterações ou se essas alterações fazem parte da fisiopatologia do transtorno é uma questão que permanece em aberto. No futuro, são necessários estudos longitudinais, inclusive com crianças que já apresentem as características diagnósticas de TIG, para que seja possível determinar com maior precisão que regiões e que tipo de alterações podem propiciar o transtorno e quais outras podem ser decorrentes do mesmo. Dessa forma, será possível elucidar esse exemplo do famoso dilema de causalidade o ovo ou a galinha.

Alguns achados para além das regiões descritas acima se encontraram em consonância com estudos prévios de diferenças entre homens e mulheres. Encontramos um maior volume de substância cinzenta (VBM) em lobo temporal medial e giro lingual no gêmeo M, da mesma forma

que foi encontrado em homens diferente de mulheres por Carne et al. (Carne et al., 2006). Contudo, outros achados no gêmeo MTF não ficam sobreponíveis aos achados de mulheres, como aumento de volume de substância cinzenta em giro pré-central e córtex orbitofrontal direito, encontrado por Luders et al. (Luders, Gaser, Narr, & Toga, 2009a). Tais descobertas nos levam a pensar que não necessariamente o cérebro de um sujeito TIG-MTF se apresenta como mais feminino, mas sim com alterações mais específicas, em circuitos específicos, e com um padrão geral mais semelhante ao cérebro masculino, como já foi sugerido previamente na literatura (Luders et al., 2009b). Esta questão ainda deve ser melhor abordada em futuros estudos neuroanatômicos e neurofuncionais, já que toda a literatura com amostras post-mortem apresenta achados na linha de que os cérebros de TIG-MTF seriam mais “femininos” (Swaab & Garcia-Falgueras, 2009), e um estudo funcional mostra um padrão funcional em resposta a estímulo erótico mais parecido com o padrão feminino. O presente estudo não encontrou alterações nas regiões descritas nos estudos de post-mortem, todavia são achados derivados de metodologias muito diferentes. Neste sentido, futuros estudos de neuroimagem de TIG-MTF poderiam utilizar imagens em aparelhos de ressonância de campo elevado (3 ou 7 Tesla), criando imagens com resolução superior a  $1\text{mm}^3$ , a fim de se estudarem, in vivo, as alterações de número de corpos celulares como são os achados de estudo post-mortem (Ekstrom et al., 2009).

O presente estudo apresenta limitações. A limitação principal se deve ao próprio desenho inicial do estudo, por conter apenas um par de gêmeos

monozigóticos discordantes para transtorno de identidade de gênero. No entanto, esta característica também é um diferencial do trabalho, pois trata-se de uma amostra rara e nunca descrita dessa forma anteriormente na literatura. Há relatos de caso de 31 pares de gêmeos TIG-MTF, com apenas 09 pares discordantes, porém nenhum deles descrito com estudos de neuroimagem. Os achados aqui não podem ser extrapolados para outras populações de pacientes com TIG, mas acrescentam ao corpo de evidência, de forma inédita sobre as alterações de espessura cortical em pacientes com TIG.

O fato de serem irmãos monozigóticos e discordantes para TIG com diferenças estruturais cerebrais nos conduz a pensar que efeitos intrauterinos ou pós-parto possam ter conduzido ao diferente desfecho. Há o relato de a mãe ter sofrido intensamente com o sequestro de um outro filho durante a gestação, e, para tal, fez uso de benzodiazepínicos. Fica evidente a atuação de altos níveis de estresse durante aquele período. Contudo, não há como aferirmos a extensão deste tipo de influência no desfecho. Diversos mecanismos epigenéticos são descritos como potenciais fatores para a discordância em gêmeos monozigóticos (Singh, Murphy, & O'Reilly, 2002), e estes podem ir aumentando no decorrer do ciclo vital (Fraga et al., 2005). Cabe salientar que estudos epigenéticos de gêmeos monozigóticos são uma outra frente de estudo a ser explorada no futuro, a fim de se compreender melhor a contribuição genética ao TIG.

Em suma, o presente trabalho demonstra aumento de volume e de espessura cortical em áreas congruentes com o circuito neural ligado ao

processamento da senso-percepção num gêmeo portador de TIG-MTF ao contrário de seu irmão. Tais achados contribuem para a construção da caracterização neuroanatômica do TIG e lançam idéias a serem testadas em estudos futuros, com amostras maiores e com outras técnicas de investigação, tanto de neuroimagem como genéticas.

A busca pelos fatores neuroanatômicos relacionados à etiologia ou à fisiopatologia dos transtornos mentais é uma tendência central da pesquisa em psiquiatria. Entretanto, biomarcadores, uma característica que pode ser medida objetivamente e avaliada como indicador de normalidade, processo patológico ou de resposta a uma intervenção, ainda não foram encontrados para os transtornos psiquiátricos (Linden, 2012). O transtorno de identidade de gênero é uma condição que traz muito sofrimento e apresenta fatores biológicos importantes em sua gênese. A busca por características identificáveis por métodos de neuroimagem nesse transtorno é muito útil, mas ainda em seus estágios iniciais, considerando os poucos estudos realizados até o momento.

É dentro desse campo com poucos estudos de neuroimagem e apenas dois com a mesma metodologia que atingimos o objetivo de contribuição científica para o transtorno de identidade de gênero. O presente trabalho também é o marco oficial do início da primeira equipe de neuroimagem psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O desenvolvimento das habilidades no desenho, na implementação e na análise de estudos de neuroimagem é de grande importância para a



manutenção da produção científica de alta qualidade que sempre foi característica marcante deste departamento de psiquiatria.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, *11*(6), 805–821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, *26*(3), 839–851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Carne, R. P., Vogrin, S., Litewka, L., & Cook, M. J. (2006). Cerebral cortex: an MRI-based study of volume and variance with age and sex. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *13*(1), 60–72. doi:10.1016/j.jocn.2005.02.013
- Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Rametti, G., Junque, C., Gomez, Á., Karadi, K., Segovia, S., et al. (2010). Cortical activation during mental rotation in male-to-female and female-to-male transsexuals under hormonal treatment. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(8), 1213–1222. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.02.010
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, *9*(2), 179–194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968–980. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- Ekstrom, A. D., Bazih, A. J., Suthana, N. A., Al-Hakim, R., Ogura, K., Zeineh,

- M., Burggren, A. C., et al. (2009). Advances in high-resolution imaging and computational unfolding of the human hippocampus. *NeuroImage*, 47(1), 42–49. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.017
- Emory, L. E., Williams, D. H., Cole, C. M., Amparo, E. G., & Meyer, W. J. (1991). Anatomic variation of the corpus callosum in persons with gender dysphoria. *Archives of Sexual Behavior*, 20(4), 409–417.
- Filipek, P. A., Richelme, C., Kennedy, D. N., & Caviness, V. S. (1994). The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*, 4(4), 344–360.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 1–15. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, 9(2), 195–207. doi:10.1006/nimg.1998.0396
- Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., Heine-Suñer, D., et al. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(30), 10604–10609. doi:10.1073/pnas.0500398102
- Gizewski, E. R., Krause, E., Schlamann, M., Happich, F., Ladd, M. E., Forsting, M., & Senf, W. (2009). Specific cerebral activation due to visual erotic stimuli in male-to-female transsexuals compared with male and female controls: an fMRI study. *The Journal of Sexual Medicine*, 6(2), 440–448. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00981.x

- Heylens, G., De Cuypere, G., Zucker, K. J., Schelfaut, C., Elaut, E., Vanden Bossche, H., De Baere, E., et al. (2011). Gender Identity Disorder in Twins: A Review of the Case Report Literature. *The Journal of Sexual Medicine*. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02567.x
- Holzel, B. K., Ott, U., Gard, T., Hempel, H., Weygandt, M., Morgen, K., & Vaitl, D. (2007). Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3(1), 55–61. doi:10.1093/scan/nsm038
- Linden, D. E. J. (2012). The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry. *Neuron*, 73(1), 8–22. doi:10.1016/j.neuron.2011.12.014
- Lobato, M. I. I., Koff, W. J., Manenti, C., da Fonseca Seger, D., Salvador, J., da Graça Borges Fortes, M., Petry, A. R., et al. (2006). Follow-up of sex reassignment surgery in transsexuals: a Brazilian cohort. *Archives of Sexual Behavior*, 35(6), 711–715. doi:10.1007/s10508-006-9074-y
- Luders, E., Gaser, C., Jancke, L., & Schlaug, G. (2004). A voxel-based approach to gray matter asymmetries. *NeuroImage*, 22(2), 656–664. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.01.032
- Luders, E., Gaser, C., Narr, K. L., & Toga, A. W. (2009a). Why Sex Matters: Brain Size Independent Differences in Gray Matter Distributions between Men and Women. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(45), 14265–14270. doi:10.1523/JNEUROSCI.2261-09.2009
- Luders, E., Sánchez, F. J., Gaser, C., Toga, A. W., Narr, K. L., Hamilton, L. S., & Vilain, E. (2009b). Regional gray matter variation in male-to-

- female transsexualism. *NeuroImage*, 46(4), 904–907.  
doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.048
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4398–4403. doi:10.1073/pnas.070039597
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: A structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, 16(12), 1091–1101. doi:10.1002/hipo.20233
- Nagai, M., Kishi, K., & Kato, S. (2007). Insular cortex and neuropsychiatric disorders: A review of recent literature. *European Psychiatry*, 22(6), 387–394. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.02.006
- O'Donnell, L. J., & Westin, C.-F. (2011). An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurgery clinics of North America*, 22(2), 185–96, viii. doi:10.1016/j.nec.2010.12.004
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Raichle, M. E. (2011). The Restless Brain. *Brain Connectivity*, 1(1), 3–12. doi:10.1089/brain.2011.0019
- Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Zubiarrre-Elorza, L., Segovia, S., Gomez, Á., et al. (2011). The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH*,

45(7), 949–954. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.11.007

Salat, D. H. (2004). Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. *Cerebral cortex*

(New York, NY : 1991), 14(7), 721–730. doi:10.1093/cercor/bhh032

Savic, I., & Arver, S. (2011). Sex dimorphism of the brain in male-to-female

transsexuals. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*, 21(11), 2525–

2533. doi:10.1093/cercor/bhr032

Savic, I., & Lindström, P. (2008). PET and MRI show differences in cerebral

asymmetry and functional connectivity between homo- and

heterosexual subjects. *Proceedings of the National Academy of*

*Sciences of the United States of America*, 105(27), 9403–9408.

doi:10.1073/pnas.0801566105

Schöning, S., Engeliën, A., Bauer, C., Kugel, H., Kersting, A., Roestel, C.,

Zwitserslood, P., et al. (2010). Neuroimaging differences in spatial

cognition between men and male-to-female transsexuals before and

during hormone therapy. *The Journal of Sexual Medicine*, 7(5), 1858–

1867. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01484.x

Singh, S. M., Murphy, B., & O'Reilly, R. (2002). Epigenetic contributors to the

discordance of monozygotic twins. *Clinical genetics*, 62(2), 97–103.

Sommer, I. E. C., Cohen-Kettenis, P. T., van Raalten, T., vander Veer, A. J.,

Ramsey, L. E., Gooren, L. J. G., Kahn, R. S., et al. (2008). Effects of

cross-sex hormones on cerebral activation during language and mental

rotation: An fMRI study in transsexuals. *European*

*neuropsychopharmacology : the journal of the European College of*

*Neuropsychopharmacology*, 18(3), 215–221.

doi:10.1016/j.euroneuro.2007.10.002

Swaab, D. F., & Garcia-Falgueras, A. (2009). Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Functional neurology, 24*(1), 17–28.

Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2003). Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience, 4*(1), 37–48. doi:10.1038/nrn1009

Turken, A. U., Herron, T. J., Kang, X., O'Connor, L. E., Sorenson, D. J., Baldo, J. V., & Woods, D. L. (2009). Multimodal surface-based morphometry reveals diffuse cortical atrophy in traumatic brain injury. *BMC medical imaging, 9*, 20. doi:10.1186/1471-2342-9-20

## **9. ANEXOS**

- a. Critérios Diagnósticos do DSM-IV-TR para Transtorno de Identidade de Gênero (TIG)
- b. Definições das Técnicas de Neuromagem
- c. Inventário de Dominância Lateral de Edinburgh



## **Critérios Diagnósticos do DSM-IV-TR para Transtorno de Identidade de Gênero (TIG)**

A. Uma forte e persistente identificação com o gênero oposto (não um mero desejo de obter quaisquer vantagens culturais atribuídas ao fato de ser do sexo oposto).

Em crianças, a perturbação é manifestada por quatro (ou mais) dos seguintes quesitos:

(1) declarou repetidamente o desejo de ser, ou insistência de que é, do sexo oposto

(2) em meninos, preferência pelo uso de roupas do gênero oposto ou simulação de trajes femininos; em meninas, insistência em usar apenas roupas estereotipadamente masculinas

(3) preferências intensas e persistentes por papéis do sexo oposto em brincadeiras de faz-de-conta, ou fantasias persistentes acerca de ser do sexo oposto

(4) intenso desejo de participar em jogos e passatempos estereotípicos do sexo oposto

(5) forte preferência por companheiros do sexo oposto

Em adolescentes e adultos, o distúrbio se manifesta por sintomas tais como desejo declarado de ser do sexo oposto, passar-se frequentemente por alguém do sexo oposto, desejo de viver ou ser tratado como alguém do sexo oposto, ou a convicção de ter os sentimentos e reações típicos do sexo oposto.

B. Desconforto persistente com seu sexo ou sentimento de inadequação no papel de gênero deste sexo.

Em crianças, a perturbação manifesta-se por qualquer das seguintes formas: em meninos, afirmação de que seu pênis ou testículos são repulsivos ou desaparecerão, declaração de que seria melhor não ter um pênis ou aversão a brincadeiras rudes e rejeição a brinquedos, jogos e atividades

estereotipadamente masculinos; em meninas, rejeição a urinar sentada, afirmação de que desenvolverá um pênis, afirmação de que não deseja desenvolver seios ou menstruar ou acentuada aversão a roupas caracteristicamente femininas.

Em adolescentes e adultos, o distúrbio manifesta-se por sintomas tais como preocupação em ver-se livre de características sexuais primárias ou secundárias (por ex., solicitação de hormônios, cirurgia ou outros procedimentos para alterar fisicamente as características sexuais, com o objetivo de simular o sexo oposto) ou crença de ter nascido com o sexo errado.

C. A perturbação não é concomitante a uma condição intersexual física.

D. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Codificar com base na idade atual:

Transtorno da Identidade de Gênero em Crianças

Transtorno da Identidade de Gênero em Adolescentes ou Adultos

Especificar se (para indivíduos sexualmente maduros):

Atração sexual pelo sexo masculino

Atração sexual pelo sexo feminino

Atração sexual por ambos os sexos

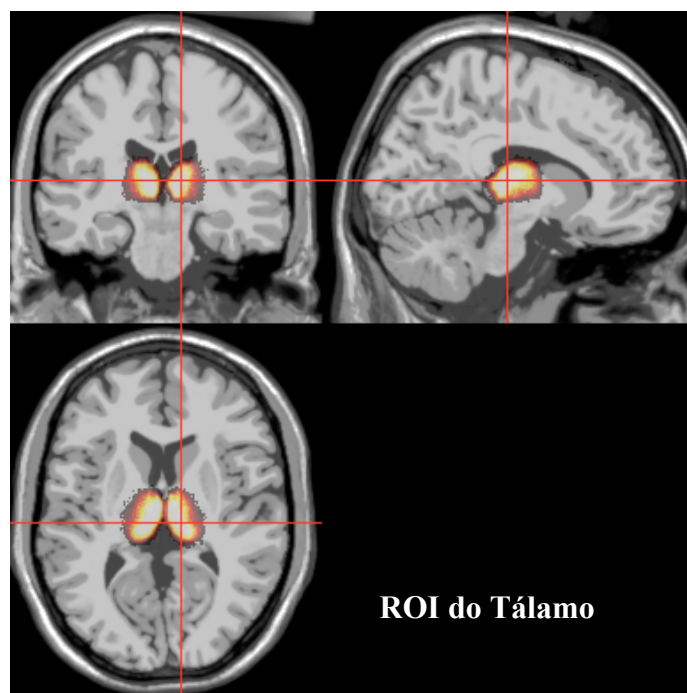
Ausência de atração sexual por quaisquer dos sexos

## DEFINIÇÕES DAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEM

### ROI

A técnica de estudo de regiões de interesse (ROI) é uma abordagem de morfometria considerada tradicional, em que se desenham, manualmente, uma a uma, as regiões anatômicas de interesse nas imagens cerebrais (mais antigamente de imagens de tomografia computadorizada e mais recentemente de ressonância magnética), e, a partir daí, medem-se os volumes dentro das delimitações feitas. Esta técnica exige trabalho humano intenso, já que cada estrutura, em cada imagem, de cada sujeito de pesquisa é realizada individualmente e manualmente. ROI geralmente consegue estudar diferenças maiores entre estruturas e não capta diferenças mais sutis, devido à maneira como é realizada. É uma técnica utilizada também em imagens de outros órgãos para outras patologias, além das imagens cerebrais.

Imagem com exemplo de ROI do Tálamo



## VBM

VBM (Voxel-Based Morphometry- Morfometria Baseada em Voxels) é uma técnica de análise de imagens cerebrais que permite a investigação de diferenças focais na anatomia do cérebro, utilizando a abordagem estatística de mapeamento estatístico paramétrico (statistical parametric mapping - SPM). VBM apresenta a vantagem em relação à abordagem de ROI por ser realizada mais rapidamente e por conseguir detectar diferenças mais sutis de volumes das diversas regiões de todo o cérebro. A técnica utiliza-se do registro de todos os cérebros em estudo para um cérebro-padrão (template), passo que exclui a maioria das grandes diferenças de neuroanatomia entre os sujeitos; então, as imagens são suavizadas para que cada voxel represente a média de intensidade de sinal de si próprio e dos voxels vizinhos. Assim, ao final, os volumes nas imagens são comparados através de cada um dos inúmeros voxels presentes. Geralmente voxels são configurados para terem 1mm<sup>3</sup> de volume. Dessa forma, as análises de neuroimagem utilizando VBM conseguem comparar os volumes das diversas regiões cerebrais de todos os sujeitos de estudo ao nível de cada 1mm<sup>3</sup>.

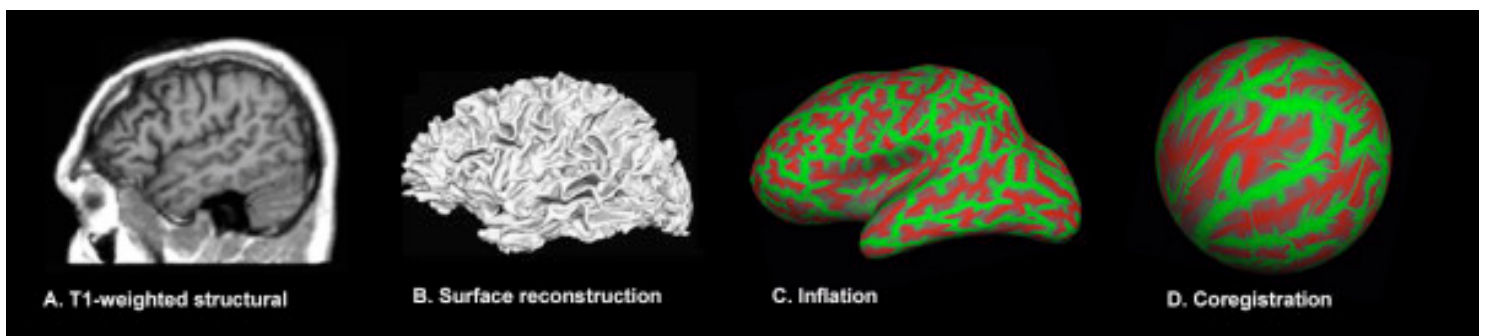
Imagem do resultado da análise de casos contra controles evidenciando o aumento de volume de substância cinzenta em hipocampo direito e esquerdo (Maguire et al., 2000)



## SBM

Morfometria baseada em superfície (Surface-Based Morphometry) constitui-se em um grupo de técnicas utilizadas para construir e analisar superfícies que representam limites/fronteiras estruturais no cérebro. Dessa forma, essa técnica se diferencia de morfometria baseada em Voxel e da morfometria baseada em deformação, que analisam as propriedades da imagem em nível do Voxel. Uma dessas fronteiras/limites dentro do cérebro é a delimitação entre a substância cinzenta e a substância branca, geralmente referida como superfície da substância branca (White Matter surface). Tais fronteiras são definidas por ou com base em uma segmentação do cérebro, e sua superfície correspondente é gerada por um algoritmo que codifica as relações entre os Voxels na fronteira em relações entre polígonos e elementos poliédricos da superfície, formando uma teia de triângulos. Os cérebros são mapeados para uma esfera sobre a qual as propriedades originais podem ser comparadas com outras imagens e depois podem retornar à superfície cerebral de referência. Assim, SBM permite medir as distâncias entre as superfícies: espessura cortical, profundidade de sulcos, curvatura de giros, área e volume.

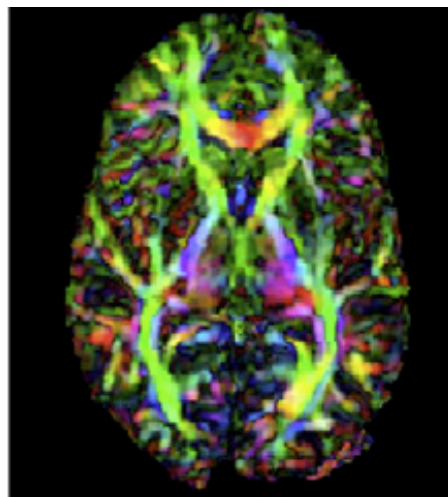
Imagem mostrando os principais passos envolvidos na morfometria baseada em superfície (Turken et al., 2009).



## DTI

A técnica de Imagem por Tensor de Difusão (Diffusion Tensor Imaging), por sua vez, utiliza-se das características de movimento da molécula de água (H<sub>2</sub>O) para determinar a morfologia de determinadas estruturas, nas quais a água possui alguma restrição de mobilidade. O exemplo mais utilizado do ponto de vista de imagens cerebrais é o da massa branca (WM). A WM é composta por axônios, que por sua conformação, em feixes, restringem o movimento das moléculas de água e, assim, é possível se calcular a trajetória das moléculas de água em uma direção predominante, digamos em sentido antero-posterior, dentro desses feixes de axônio no cérebro. Dessa forma, pode-se estabelecer o trajeto de determinado feixe de axônios (tractografia) ou se calcular sua anisotropia (como em estudos de Fractional Anisotropy - FA). Essas medidas podem caracterizar transtornos psiquiátricos que apresentem diminuição de conectividade de regiões cerebrais em decorrência de alterações da integridade dos feixes de axônios. Esse tipo de técnica também é utilizado em cardiologia, por exemplo, para o estudo da integridade de feixes musculares cardíacos.

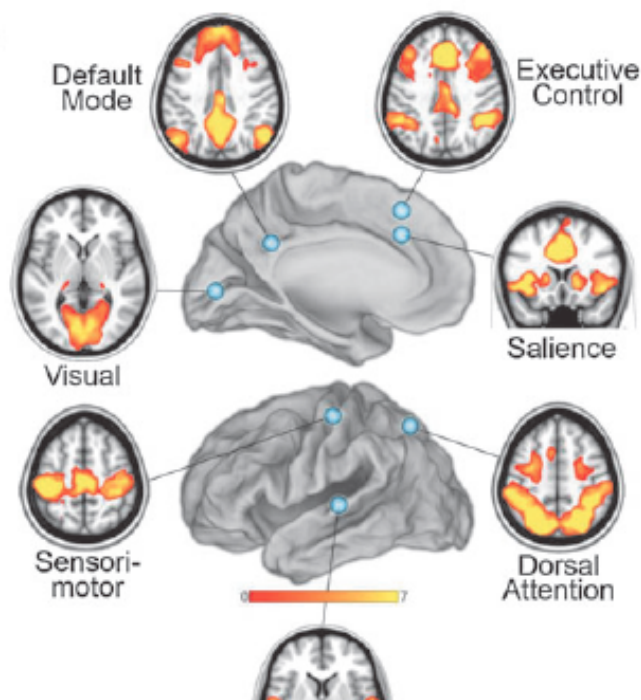
Imagem de um mapa de FA  
(O'Donnell & Westin, 2011)



## fMRI

Ressonância magnética funcional é uma técnica que possibilita o estudo da atividade cerebral ao detectar as mudanças de fluxo sanguíneo relacionadas à função cerebral. Para isso, utiliza-se o contraste chamado BOLD (Blood Oxygenated Level Dependent) que se vale da distorção do campo eletromagnético causado pelo componente Heme das hemácias para contrastar as diferenças de alteração no campo em relação à hemácia ligada com oxigênio (antes da função cerebral consumi-lo) e às hemácias desligadas do oxigênio (após a função cerebral); essas últimas tendo um comportamento eletromagnético diferente das primeiras e, portanto, possível de ser detectado pelo método, sendo calculado pelo aparelho e codificado em mapas coloridos, demonstrando maior ou menor ativação nas regiões.

Imagem de ressonância magnética funcional com as componentes em atividade num cérebro humano em repouso (Raichle, 2011)



## Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Edinburgh Handedness Inventory)

<b>Nome Completo:</b>		<b>Número:</b>	
-----------------------	--	----------------	--

Indique a sua mão de preferência na realização das seguintes atividades marcando  na coluna apropriada. Onde a preferência for tão intensa ao ponto de você nunca tentar utilizar a outra mão, a menos que de forma absolutamente forçada, coloque  duas vezes. Se for indiferente qual mão você utiliza, coloque um  em ambas colunas. Algumas das atividades abaixo utilizam ambas as mãos. Nessas perguntas, a parte da tarefa ou objeto para a qual se utiliza a mão preferencial está indicada entre parênteses. Tente responder todas as perguntas e deixe em branco apenas se você não tiver experiência alguma com a atividade ou nunca a tenha realizado.

	Mão Esquerda		Mão Direita	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Escrever				
2. Desenhar				
3. Arremessar				
4. Cortar com tesoura				
5. Escovar os dentes				
6. Cortar com faca (sem garfo)				
7. Comer com colher				
8. Varrer (mão superior)				
9. Acender fósforo (mão segurando o fósforo)				
10. Abrindo uma caixa (mão segurando a tampa)				
<b>TOTAL:</b>				

Diferença	Total cumulativo	RESULTADO

Adicione o número de "checks" nas colunas Mão Esquerda e Mão Direita colocando o resultado no TOTAL de cada coluna. Adicione os valores totais de ambas colunas e coloque na casela "total cumulativo". Subtraia o total da Mão Esquerda pelo total da Mão Direita e coloque na casela "diferença". Divida a "diferença" pelo "total cumulativo" (arredonde para dois dígitos, se necessário) e multiplique por 100; coloque o resultado final na casela "Resultado".

<b>Lateralidade EDINBURGH:</b>	Predominância ESQUERDA	Predominância DIREITA
--------------------------------	------------------------	-----------------------