

NEUROANATOMIA DOS SEXOS: UMA REVISÃO LITERÁRIA SOBRE AS ATIVIDADES HIPOCAMPAIS E AS DISTINÇÕES ENTRE HOMENS E MULHERES

Renata Amorim Santos^{1*}, Maria Luísa Gonçalves Torres Inácio¹, Tauane Pereira de Menezes².

¹Discente do Curso de Medicina da UFPE; ²Discente do Curso de Psicologia da UFPE.

*renatamorimst@gmail.com

INTRODUÇÃO

É evidente que homens e mulheres apresentam inúmeras diferenças entre si. Essas podem ser sócio históricas, culturais, ou mesmo ter base biológica, de distinção neuroanatômica. Assim, apesar de ambos os sexos compartilharem similaridades no tocante à neurobiologia, sabe-se que a variedade possível reflete nas funções de alguns órgãos, dentre os quais está o hipocampo. Essa estrutura do sistema límbico apresenta importante participação nas emoções, comportamentos sociais, memória e aprendizagem. A última característica contribui no aumento da sobrevivência de novas células que são geradas na formação do hipocampo, o que torna importante avaliar as diferenças sexuais de aprendizagem, visto que está associada à neurogênese do hipocampo adulto (DALLA et al., 2009).

Frente a isso, as diferenças neuroanatômicas entre os sexos masculino e feminino repercutem na especificidade de cada um, como as distintas reações a fatores externos, por exemplo. Esse fato é de extrema relevância para compreender respostas dependentes do sexo a alguma adversidade precoce da vida - no inglês ELA para "Early life adversity" - pelo fato de ser possível evoluir a transtornos mentais de maneiras distintas. Um exemplo é a prevalência maior de Transtorno de Personalidade Borderline em mulheres, ou o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em homens (DSM-5, 2014). Ou ainda, como dados epidemiológicos mostram, o fato de a ELA aumentar o risco de depressão de forma diferente em homens e mulheres, além de a maturação cerebral e a reorganização da rede de controle inibitório após a ELA poderem diferir entre homens e mulheres (COLLE et al., 2017).

Então, a partir do conhecimento de que diferenças no tocante à neuroanatomia dos sexos podem influenciar atividades hipocampais e, por conseguinte, na predisposição a doenças e transtornos, faz-se necessário o apanhado de dados atuais sobre tais distinções. Frente a isso, o presente trabalho busca embasamento científico para provar que as diferenças neuroanatômicas refletem nos diversos comportamentos humanos. Nesse sentido, procura-se ratificar a distinção anatômica existente entre os cérebros de homens e mulheres, confluindo para a repercussão disso nas funções do hipocampo.

MATERIAL E MÉTODOS

A busca científica - relacionada à neuroanatomia do sexo e suas implicações nas variantes comportamentais entre homens e mulheres - se deu a partir de pesquisas nos bancos de dados virtuais SciELO, PubMed, Cochrane, Lilacs

e BVS. Para isso, foram utilizados os seguintes descritores: neuroanatomia, hipocampo e fatores sexuais. Somado a isso, o método utilizado para elaborar a revisão de trabalhos científicos se deu em duas etapas: A) Pesquisa de artigo com a combinação de descritores "neuroanatomia OR hipocampo AND fatores sexuais", o que gerou um resultado de 732 artigos; B) Filtro da pesquisa realizada no item anterior, seguindo alguns critérios de inclusão - texto completo disponível; idioma: inglês, português; ano de publicação: 2009-2019; tipo de texto: artigo; coerência com o foco da pesquisa - o que permitiu obter 6 artigos para embasar o presente trabalho.

DESENVOLVIMENTO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é um distúrbio de ansiedade associado a condições físicas debilitantes, caracterizado por hiperexcitação, reexperiência, evitação e entorpecimento, variando sua manifestação de acordo com o sexo. Estudos recentes sugerem que modificações no gene codificador do receptor polipeptídeo de ativação da adenilato ciclase hipofisária (PACAP) - encontrado em altos níveis circulantes em mulheres - resultem em marcadores psicofisiológicos de medo e ansiedade. Notou-se que o hipocampo apresenta alta densidade desses receptores em mulheres com TEPT, mas não em homens. Isso interfere nas diferentes manifestações sintomáticas, tornando o sexo feminino mais vulnerável nesse contexto. Entretanto, vale ressaltar que o PACAP pode funcionar de maneira dependente do estrogênio, o que não foi investigado ainda e confere limitação a essas análises (STEVENS et al., 2014).

Outro fator importante é o fato da aprendizagem aumentar a sobrevivência de novas células que são geradas na formação do hipocampo e isso sofre influência das diferenças sexuais no aprendizado. Sabe-se que, normalmente, o sexo feminino tem maior facilidade em relação ao masculino ao se tratar de tarefas de comunicação verbal e memórias de experiências sociais; já os homens superam as mulheres em relação às tarefas associadas a informações espaciais complexas. Diante disso, visto que, em teste com roedores, como as fêmeas emitiam mais respostas aprendidas do que os machos, elas retinham quase o dobro de novas células por unidade de volume de tecido. Este efeito foi mais evidente na região ventral da formação hipocampal, não tendo relação com algumas outras regiões neurogênicas como a zona subventricular (DALLA et al., 2009).

Além disso, os neurônios hipotalâmicos se desenvolvem mais rapidamente no sexo feminino quando comparado com o masculino. Esse achado se dá pelo

hormônio estradiol aumentar a expressão do fator neurogênico Neurogenin 3 em neurônios femininos e neuritogênese, mais acentuada em mulheres do que em homens, estimulando um processo de diferenciação neuronal. Foi visto em roedores que a diferenciação do sexo cerebral era dependente de um pico da produção de testosterona no desenvolvimento fetal, cujos efeitos masculinizadores são mediados pelo estradiol e a diidrotestosterona (RUIZ-PALMERO et al., 2016).

Outro ponto a ressaltar acerca da diferença entre os sexos é a resposta às situações de estresse pré-puberal (SPP). Tais experiências ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), com consequente liberação de hormônios corticoesteroides, os quais atravessam a barreira hematoencefálica, possibilitando modificações no desenvolvimento cerebral. Sugere-se ainda que o sistema límbico - especialmente o hipocampo - sofra influência do estresse no início da vida devido a grande quantidade de receptores para esses hormônios. Ademais, em experimentos com roedores, percebeu-se que os ratos machos mostraram redução na produção de novos neurônios e aumento da expressão de interneurônios GABAérgicos após o SPP, desconexão vista em pacientes com esquizofrenia. Todavia, aumentaram a sobrevivência do giro denteado ventral. Em homens adultos, mas não em mulheres, a separação de padrões e o condicionamento do medo, comportamentos que dependem fortemente da neurogênese do hipocampo adulto (AHN), também foram prejudicados após o SPP (BRYDGES et al., 2018).

Nessa linha de análise, a variação neuroanatômica hipocampal em homens e mulheres pode estar associada, de forma distinta para os sexos, a alguma experiência de abuso. É imprescindível sinalizar que, normalmente, os volumes do hipocampo são maiores nos homens do que nas mulheres. Além disso, hipocampus de volumes reduzidos são achados em casos de idade precoce no início do Transtorno de Depressão Maior (TDM) ou sua maior duração. Em investigação, pacientes deprimidos que haviam passado por alguma adversidade precoce da vida apresentaram um hipocampo com volume menor do que aqueles sem ELA. Entretanto, essa associação foi encontrada em homens, mas não em mulheres. Acrescenta-se a isso a associação entre hipocampus de volumes reduzidos com a (COLLE et al., 2017).

No mais, é fato que depressão acomete mais mulheres em comparação aos homens, aproximadamente o dobro de frequência, sendo fatores predisponentes estresse crônico e altos níveis de glicocorticóides. Os pacientes afetados apresentam redução do volume do hipocampo, sendo o tratamento com antidepressivos capaz de atuar como proteção. Supõe-se que a diminuição do volume se dê por fatores que reduzam a neurogênese (p21). Em mulheres deprimidas, os níveis de p21 se apresentam mais elevados conforme o aumento da idade, sendo essa quantidade maior em relação a homens e mulheres mais jovens. Todavia, o aumento de p21 segundo a idade não foi observada em homens também, sendo associada em mulheres com a baixa de hormônios ovarianos após a menopausa. (EPP et al., 2013)

CONCLUSÃO

Foi possível concluir que a neuroanatomia do hipocampo é determinada por ação de diferentes fatores, sendo alguns relacionados ao sexo do indivíduo (RUIZ-PALMERO et al., 2016), assim como também ela é capaz de interferir em diferentes funções do hipocampo a depender da categoria sexual (COLLE et al., 2017; BRYDGES et al., 2018). Portanto, as atividades hipocampais podem se apresentar de modo distinto, ao comparar o comportamento entre homens e mulheres, e contribuir na resolução de problemas. Assim, esse presente trabalho demonstra que o sexo feminino está mais vulnerável ao medo, à depressão e à ansiedade em relação ao masculino, em contrapartida os homens emitem menos respostas aprendidas (STEVENS et al., 2014; DALLA et al., 2009; EPP et al., 2013).

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.
- BRYDGES, N.M.; MOON, A.; RULE, L.; WATKIN, H.; THOMAS, K. L.; HALL, J. Sex specific effects of pre-pubertal stress on hippocampal neurogenesis and behaviour. **Translational Psychiatry**. [S.l.], v. 8, n. 1, dez 2018.
- COLLE, R.; SEGAWA, T.; CHUPIN, M.; DONG, M. N. T. K. T.; HARDY, P.; FALISSARD, B.; COLLIOT, O.; DUCREUX, D.; CORRUBLE, E. Early life adversity is associated with a smaller hippocampus in male but not female depressed inpatients: a case-control study. **BMC Psychiatry**. [S.l.], v. 17, n. 1, 15 fev 2017.
- DALLA, C.; PAPACHRISTOS, E. B.; WHETSTONE, A. S.; SHORS, T. J. Female rats learn trace memories better than male rats and consequently retain a greater proportion of new neurons in their hippocampi. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. [S.l.], v. 106, n. 8, p.2927-2932, 2 fev 2009.
- EPP, J. R.; BEASLEY, Clare L.; AMGALEA, Liisa. Increased Hippocampal Neurogenesis and p21 Expression in Depression: Dependent on Antidepressants, Sex, Age, and Antipsychotic Exposure. **Neuropsychopharmacology**. [S.l.], v. 38, n. 11, p.2297-2306, 23 maio 2013.
- RUIZ-PALMERO, I.; ORTIZ-RODRIGUEZ, A.; MELCANGI, R. C.; CARUSO, D.; GARCIA-SEGURA, L. M.; RENE, G. M.; AREVALDO, M. Oestradiol synthesized by female neurons generates sex differences in neurogenesis. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.2297-2306, 24 ago 2016.
- STEVENS, J. S.; ALMLI, L. M.; FANI, N.; GUTMAN, D. A.; BRADLEY, B.; NORRHOLM, S. D.; REISER, E.; ELY, T. D.; DHANANI, R.; GLOVER, E. M.; JOVANOVIĆ, T.; RESSLER, K. J. PACAP receptor gene polymorphism impacts fear responses in the amygdala and hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. [S.l.], v. 111, n. 8, p.3158-3163, 10 fev 2014.