

TESTOSTERONA FETAL E SUA RELAÇÃO COM HABILIDADES EMPÁTICAS E VISUO-ESPACIEIS NA SÍNDROME DE WILLIAMS

Gabriela Carneiro Martins (IC) e Ana Alexandra Caldas Osório (Orientadora)

Apoio: PIBIC Mackenzie

Resumo

Pesquisas recentes apontam para uma relação significativa entre níveis elevados de testosterona fetal e a manifestação de traços autísticos, déficits sócio-emocionais, bem como vantagens visuo-espaciais. A síndrome de Williams (SW) é considerada como oposta ao Transtorno do Espectro Autístico (TEA), na medida em que se caracteriza por forte aproximação social, empatia e marcantes déficits visuo-espaciais. Deste modo, o presente estudo teve como objetivo verificar se menores níveis de testosterona fetal (avaliados por meio da divisão entre o comprimento do dedo indicador pelo dedo anelar - 2D:4D) estão associados a vantagens sócio-emocionais e déficits visuo-espaciais em pacientes com SW. Foram avaliados vinte e cinco pacientes com idade entre 8 e 41 anos recrutados do Hospital das Clínicas de São Paulo. Para avaliação da empatia, recorreu-se à *Medida de Empatia de Griffiths*, enquanto o subteste Cubos (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler) foi usado como indicador das habilidades visuoespaciais. Não foi verificada associação entre testosterona fetal e as habilidades visuoespaciais. Relativamente à associação entre testosterona fetal e empatia, verificou-se uma relação negativa marginalmente significativa ao nível da empatia cognitiva. Em contraste, níveis mais baixos de testosterona fetal mostraram-se associados a níveis mais elevados de empatia afetiva. Este resultado sugere, pela primeira vez, um envolvimento do hormônio testosterona na manifestação da empatia afetiva – uma característica central do fenótipo hipersociável da SW.

Palavras-chave: Testosterona Fetal, Empatia, Habilidades visuo-espaciais, Síndrome de Williams

Abstract

Recent research shows a significant relationship between elevated levels of fetal testosterone and the manifestation of autistic traits, social-emotional deficits and visuospatial advantages. Williams syndrome (WS) is regarded as opposed to Autistic Spectrum Disorder (ASD), as characterized by strong social approach, empathy and striking visual-spatial deficits. Thus, this study had the purpose to verify whether lower fetal testosterone (assessed by the division between the indicator finger length for the ring finger - 2D: 4D) was associated with socio-emotional advantages and visuospatial deficits in patients with SW. Participants were 25

individuals, aged between 8 and 41 years, recruited at the São Paulo Hospital. Empathy was assessed using the Griffiths Empathy Measure, while the Block Design subtest (Wechsler Intelligence Scale for Adults – III) was used as an indicator of visuospatial abilities. No significant association was found between fetal testosterone and visuospatial abilities. Regarding the link between fetal testosterone and empathy, there was a marginally significant negative relationship with cognitive empathy. In contrast, lower levels of fetal testosterone were significantly associated with higher levels of affective empathy. This result suggests, for the first time, an involvement of the hormone testosterone in the manifestation of one of the hallmark features of the WS hypersociable phenotype.

Keywords: fetal testosterone, empathy, visuospatial ability, Williams syndrome

Introdução

A testosterona fetal possui importante impacto no desenvolvimento do sistema nervoso humano, sendo por isso considerada uma geradora de diferenças ao nível de características físicas mas também psicológicas. Os efeitos pré-natais deste hormônio podem ser estimados pela proporção entre o comprimento do segundo e do quarto dígitos da mão – uma proporção denominada 2D:4D. Estudos anteriores verificaram padrões alterados de 2D:4D em alguns transtornos do desenvolvimento, como autismo, em relação a indivíduos com desenvolvimento típico. No entanto, e apesar de constituir-se um modelo de grande interesse no estudo das contribuições androgênicas para o comportamento social, até à data não existem estudos procurando explorar os níveis de testosterona fetal na SW. A SW é uma desordem genética rara caracterizada, entre outros aspectos, por empatia exacerbada e, simultaneamente, fortes déficits visuoespaciais.

O objetivo do presente trabalho foi verificar se maiores proporções 2D:4D (indicadores de menores níveis de testosterona fetal) se correlacionarão com níveis superiores de empatia e piores habilidades visuo-espaciais, observados na SW. A avaliação dessa síndrome genética oferece uma oportunidade única para analisar o eventual papel da testosterona fetal no perfil de habilidades empáticas e visuo-espaciais inverso ao do autismo.

Referencial Teórico

A Síndrome de Williams (SW) é um transtorno raro do desenvolvimento com origem genética, resultando da deleção do braço longo do cromossomo 7 (Korenberg et al., 2000). Para além de um padrão distinto de características físicas (ex., dismorfia facial), médicas (ex., problemas cardiovasculares) e cognitivas (ex., atraso mental moderado) (Bellugi, Korenberg, & Klima, 2001; Mervis & Klein-Tasman, 2000; Sampaio et al, 2009), a síndrome caracteriza-se também por uma dicotomia entre elevadas tendências sociais e empáticas e fortes déficits visuo-espaciais (Atkinson et al, 2003; Bellugi, Lichtenberger, Jones, Lai, & St. George, 2000; Capitão et al, 2011; Farran, Jarrold, & Gathercole, 2001; Jones et al, 2000; Mervis & Klein-Tasman, 2000; Semel & Rosner, 2003). Por exemplo, pesquisadores verificaram que os pais de crianças, adolescentes e adultos com SW tendem a classificá-los como significativamente mais empáticos do que pais de indivíduos com atraso no desenvolvimento (de outras origens) (Klein-Tasman & Mervis, 2003). Um outro estudo mostrou que uma amostra de crianças com SW oferecia significativamente mais consolo a uma pessoa que parecia ter machucado o joelho do que um grupo de crianças com síndrome de Prader-Willi (Tager-Flusber & Sullivan, 1999). Quanto aos défices visuo-espaciais, estes foram documentados em áreas como construção visuo-espacial (Pani et al., 1999), rotação/imagem mental (Farran & Jarrold, 2004)

e uso de referências espaciais (Nardini et al., 2008). Por exemplo, Farran e Jarrold (2003) compararam as habilidades visuo-espaciais de um grupo de pacientes com SW com um grupo controle (pareado em idade mental e sexo) e encontraram que, apesar de não existirem diferenças ao nível perceptivo, o grupo clínico apresentava dificuldades significativamente maiores de rotação mental do que o grupo controle. Devido a esta dicotomia, a SW é em muitos aspectos considerada como oposta ao Transtorno do Espectro Autístico (TEA) – caracterizado precisamente por déficits sociais (incluindo empáticos) e competências visuo-espaciais.

Estudos recentes vêm mostrando um papel causal da exposição a níveis mais elevados de testosterona fetal e a posterior manifestação de traços autísticos (Hines, 2008; Teatero & Netley, 2013). Nesta linha, vários estudos têm recorrido à proporção segundo-quarto dígito (2D:4D) como medida indireta da exposição à testosterona fetal e seu impacto no posterior perfil cognitivo e comportamental em amostras clínicas e saudáveis (Manning, 2008). Menores proporções 2D:4D mostraram-se associadas quer a vantagens visuo-espaciais (Peters et al., 2007; Sanders et al., 2005 – cit in Brosnan et al., 2010) quer a déficits sócio-emocionais (Knickmeyer et al., 2006; Lutchmaya et al., 2002).

Ainda que não existam estudos explorando eventuais diferenças na proporção 2D:4D na SW em relação ao desenvolvimento típico nem a relação entre testosterona fetal e as características psicológicas acima mencionadas, existe já evidência preliminar de alterações na produção e regulação de hormônios importantes para o comportamento social. O estudo de Dai e colaboradores (2012) reportou níveis basais mais elevados de ocitocina e arginina vasopressina, bem como maiores aumentos destes hormônios após estimulação agradável e desagradável em uma amostra com SW, comparativamente a controles.

No entanto, e apesar de constituir-se como um modelo muito interessante para o estudo das contribuições androgênicas para o comportamento social, até à data não existem estudos explorando a testosterona fetal na SW – este é o objetivo que norteou o presente estudo. Dadas as fortes tendências empáticas na SW, espera-se que maiores níveis 2D:4D estejam associados a maior empatia. Em contraste, e dadas as evidências de associação entre menor 2D:4D e melhores habilidades visuo-espaciais no TEA, espera-se uma relação inversa na SW – menor 2D:4D e piores habilidades visuo-espaciais.

Metodologia

Participantes

Participaram do estudo 25 pacientes com SW ($n = 16$, 64% homens), com idades entre 8 e 41 anos ($M = 17.04$; $D.P. = 7.82$), sendo 11 participantes adultos (56%) e 14 crianças (44%). O diagnóstico de SW foi previamente estabelecido pela presença dos fenótipos físico e comportamental compatíveis com a síndrome, bem como pela presença da deleção genética típica na região 7q11.23, detectada por hibridização fluorescente in situ (FISH).

Após a descrição completa do estudo, os representantes legais e os participantes deram o seu consentimento informado para a participação no estudo.

Instrumentos

- **Proporção 2D:4D** – Foram coletadas digitalizações (por meio de scanner) da superfície ventral da mão direita dos participantes. A medição foi feita da ruga proximal na base de cada dedo até à sua extremidade, na ordem do milímetro, e por meio de software “Adobe Firework”. Todas as medições foram realizadas por assistente de pesquisa, sendo que 20% das digitalizações foram avaliadas por um segundo assistente de pesquisa, cego às hipóteses do estudo. O acordo inter-observadores foi considerado excelente (Intraclass Correlation Coefficient, two-way mixed; $r_{ICC} = .91$).

Foram então calculadas as divisões entre o comprimento do 2º pelo 4º dígito para cada paciente. Quanto maior esta proporção, menor o nível de testosterona fetal.

- **Empatia** – A *Medida de Empatia de Griffiths* (Dadds et al., 2008) é um instrumento de relato parental composto por 23 afirmações sobre as habilidades empáticas do filho/filha. Cada uma das afirmações pode ser classificada em uma escala de 9 pontos – de *Discordo totalmente* a *Concordo totalmente*. A escala oferece um escore total de empatia, em que valores mais elevados são indicadores de empatia mais elevada, bem como medidas separadas de empatia afetiva e cognitiva.

- **Capacidade visuo-espacial** – Esta habilidade foi avaliada no sub-grupo de adultos, por meio da prova *Cubos* da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – III (Wechsler, 1997), pois a sua execução depende largamente de organização e processamento visuo-espacial.

Procedimento

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa da Universidade Presbiteriana Mackenzie (25707514.0.0000.084). Observa-se que o mesmo se encontra ancorado a um projeto mais vasto sobre produção e regulação ocitocinérgica em resposta a estímulos sociais (financiado pelo CNPq), com a coordenação da docente que orientou o presente trabalho.

Em primeiro lugar, os participantes (bem como os seus representantes legais) receberam uma descrição completa do estudo por parte do pesquisador, sendo-lhes então solicitada a assinatura do consentimento informado.

A coleta de dados ocorreu de forma individual e ao longo de duas sessões. O primeiro encontro era realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, onde a prova de *Cubos* da Escala Wechsler de Inteligência foi aplicada. Já no segundo encontro que ocorreu no Laboratório de Neurociência Social e Cognitiva da Universidade Presbiteriana Mackenzie, foi aplicado o questionário de empatia aos responsáveis e feito o scanner da mão do paciente, bem como administrados outros instrumentos que não fazem parte do presente estudo.

Resultados e discussões

A Tabela 1 apresenta os dados descritivos das variáveis em análise: Proporção 2D:4D, dados da *Medida de Empatia de Griffiths* (empatia cognitiva, afetiva e a total) e os valores da prova de *Cubos* (resultados brutos e ponderados).

Tabela 1 - Dados descritivos das variáveis em análise

Variável	Média (DP)	Amplitude
<i>2D:4D</i>	0.98 (0.49)	0.89 - 1.11
<i>Empatia</i>		
Total	30.58 (32.22)	-30 - 83
Cognitiva	2.16 (12.20)	-16 - 24
Afetiva	16.87 (32.22)	-12 - 36
<i>Prova de Cubos</i>		
Bruto	2.36 (3.47)	0 - 9
Ponderado	3.27 (1.61)	1 - 5

Correlação entre testosterona fetal (2D:4D) e empatia

Como pode-se observar na tabela 2, a proporção 2D:4D mostrou-se significativamente correlacionada com a empatia afetiva. Já a empatia cognitiva apresentou uma correlação negativa marginalmente significativa. Os efeitos obtidos são ambos de amplitude média, entretanto a empatia afetiva pode ser considerada média a grande. Já a empatia total não apresenta relação significativa e é considerada de amplitude pequena a média.

Tabela 2- Coeficientes de correlação (Spearman) entre 2D:4D e empatia

	Rácio 2D:4D
Empatia total	.28
Empatia cognitiva	-.38 ⁺
Empatia afetiva	.46 [*]

Nota. ⁺p < .10, ^{*}p < .05

Correlação entre testosterona fetal (2D:4D) e capacidade visuo-espacial (prova de cubos)

A correlação entre testosterona fetal e o desempenho na tarefa de Cubos foi de magnitude média. Entretanto a partir da tabela 3 observa-se que não é um resultado estatisticamente significativo. No entanto, observa-se que essa correlação foi realizada com um $n = 11$ porque a prova foi aplicada apenas em adultos.

Tabela 3 – Correlação entre 2D:4D e a Prova Cubos

	Rácio 2D:4D
<i>Prova Cubos</i>	.30

Discussão

O presente estudo teve como objetivo verificar a relação do nível de testosterona fetal com as características empáticas e visuo-espaciais em pacientes com SW.

Em primeiro lugar, foi possível observar que menores níveis de testosterona fetal mostraram-se associados a relatos de maior empatia afetiva. Dessa forma, e de acordo com a nossa hipótese, quanto menos testosterona fetal um portador da SW receber, maiores serão suas vantagens empáticas afetivas. Define-se empatia como um conjunto de reações fisiológicas e psicológicas resultantes da observação e compreensão dos estados emocionais

de outros (DECETY; JACKSON, 2004; PRESTON *et al.*, 2007; SHAMAY-TSOORY, 2011). Mais concretamente, a empatia afetiva envolve compartilhar o sentimento de outras pessoas, de forma que o estado ou condição emocional do outro resulta em uma resposta emocional subjetiva e congruente com esse estado observado (PAVARINI; SOUZA, 2010). Estudos anteriores haviam já demonstrado uma ligação entre menores 2D:4D (logo, mais testosterona fetal) e comportamentos agressivos em homens com desenvolvimento típico (BAILEY & HURD, 2005), bem como proporções menores de 2D:4D no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e Transtorno de Oposição e Desafio (DE BRUIN *et al.*, 2006). O presente estudo avança a literatura na área implicando a testosterona pré-natal na expressão de comportamentos pró-sociais na SW.

Curiosamente, a relação com empatia cognitiva, ainda que de menor magnitude, foi inversa. A empatia cognitiva é um sistema que nos permite compreender os motivos, intenções, pensamentos e emoções dos outros, principalmente a partir de pistas corporais e faciais sutis (VAN HONK *et al.*, 2011). Estudos prévios sugerem que pacientes com SW apresentam dificuldades em compreender estados mentais das pessoas que os rodeiam (TAGER-FLUSBERG; SULLIVAN, 2000) – uma compreensão que implica competências cognitivas como pensamento abstrato. Em seu estudo com população típica, Brañas-Garza e Rustichini (2011) verificaram que maior testosterona fetal (medida por 2D:4D) estava associada a melhor desempenho na prova de Matrizes Progressivas de Raven. É assim possível que tenhamos encontrado uma associação semelhante entre exposição intra-uterina à testosterona e competências cognitivas de suporte à empatia cognitiva.

Esses resultados destacam uma importante característica dos portadores da SW. Na maioria dos casos eles apresentam capacidade de compartilhar e responder aos sentimentos de outros, entretanto geralmente não compreendem sua origem - e isso poderá ter uma relação com os seus níveis de testosterona fetal.

A capacidade visuo-espacial testada através da prova de cubos do WAIS não apresentou uma associação significativa com o nível de testosterona fetal, sugerindo que a dificuldade que as pessoas com SW apresentam nesse aspecto não sofre influência de um maior ou menor nível de testosterona fetal. Assim sendo, os presentes resultados sugerem que a ocorrência de alterações nas habilidades visuoespaciais avaliadas por meio da prova de Cubos em adultos com SW não parece depender das influências pré-natais de testosterona, como parece ocorrer em outros transtornos do desenvolvimento, como o TEA.

Considerações finais

De uma forma global, nossos resultados mostram que menor nível de testosterona fetal apresentado pela divisão 2D:4D está relacionado com a empatia afetiva, eventualmente proporcionando níveis elevados de tal tipo de empatia. Esta é uma característica bastante marcante do perfil dos indivíduos com SW, que tipicamente se destacam pela sua extrema sensibilidade afetiva. A partir desses resultados, futuros estudos podem procurar relações entre o nível de testosterona fetal e outras características da SW ou de outros distúrbios.

Agradecimentos

As autoras desejam agradecer aos colaboradores e responsáveis que se disponibilizaram a contribuir no Departamento de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e aceitaram também comparecer ao laboratório de Neurociência Cognitiva e Social da Universidade Presbiteriana Mackenzie para finalizar a participação na pesquisa. As autoras endossam agradecimentos especiais à Associação Brasileira da Síndrome de Williams, e famílias associadas, pela divulgação e participação na pesquisa.

Os resultados do presente estudo fazem parte de um manuscrito em apreciação para publicação na revista científica *Journal of Intellectual Disability Research* (Fator Impacto: 1.788).

REFERÊNCIAS

- ATKINSON, J. et al. Neurobiological models of visuospatial cognition in children with Williams syndrome: measures of dorsal-stream and frontal function. **Developmental Neuropsychology**, v. 23, n. 1-2, p. 139-172, 2003. ISSN 8756-5641.
- BAILEY, A. & HURD, P. L. 2005. Finger length ratio (2D: 4D) correlates with physical aggression in men but not in women. *Biological psychology*, 68, 215-222.
- BELLUGI, U.; KORENBERG, J. R.; KLIMA, E. S. Williams syndrome: an exploration of neurocognitive and genetic features. **Clinical Neuroscience Research**, v. 1, n. 3, p. 217-229, 2001. ISSN 1566-2772.
- BELLUGI, U. et al. I. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 12, n. Supplement 1, p. 7-29, 2000. ISSN 0898-929X.
- BRAÑAS-GARZA, P. & RUSTICHINI, A. 2011. Organizing effects of testosterone and economic behavior: Not just risk taking. **PloS one**, 6, e29842.

Dai L., Carter C. S., Ying J., Bellugi U., Pournajafi-Nazarloo H., Korenberg J. R. (2012). Oxytocin and vasopressin are dysregulated in Williams syndrome, a genetic disorder affecting social behavior.

DE BRUIN, E. I., VERHEIJ, F., WIEGMAN, T. & FERDINAND, R. F. 2006. Differences in finger length ratio between males with autism, pervasive developmental disorder—not otherwise specified, ADHD, and anxiety disorders. **Developmental Medicine & Child Neurology**, 48, 962-965.

CAPITÃO, L. et al. Williams syndrome hypersociability: A neuropsychological study of the amygdala and prefrontal cortex hypotheses. **Research in Developmental Disabilities**, v. 32, p. 1169-1179, 2011. ISSN 0891-4222.

DADDS, M. R. et al. A measure of cognitive and affective empathy in children using parent ratings. **Child psychiatry and human development**, v. 39, n. 2, p. 111-122, 2008. ISSN 0009-398X.

FARRAN, E.; JARROLD, C. Exploring block construction and mental imagery: Evidence of atypical orientation discrimination in Williams syndrome. **Visual Cognition**, v. 11, n. 8, p. 1019-1039, 2004. ISSN 1350-6285.

FARRAN, E. K.; JARROLD, C. Visuospatial cognition in Williams syndrome: reviewing and accounting for the strengths and weaknesses in performance. **Developmental Neuropsychology**, v. 23, n. 1-2, p. 173-200, 2003. ISSN 8756-5641.

FARRAN, E. K.; JARROLD, C.; GATHERCOLE, S. E. Block design performance in the Williams syndrome phenotype: A problem with mental imagery? **Journal of Child Psychology and psychiatry**, v. 42, n. 6, p. 719-728, 2001. ISSN 1469-7610.

HINES, M. Early androgen influences on human neural and behavioural development. **Early human development**, v. 84, n. 12, p. 805-807, 2008. ISSN 0378-3782.

JONES, W. et al. II. Hypersociability in Williams syndrome. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 12, n. Supplement 1, p. 30-46, 2000. ISSN 0898-929X.

KLEIN-TASMAN, B. P.; MERVIS, C. B. Distinctive personality characteristics of 8-, 9-, and 10-year-olds with Williams syndrome. **Developmental Neuropsychology**, v. 23, n. 1-2, p. 269-290, 2003. ISSN 8756-5641.

KNICKMEYER, R. et al. Fetal testosterone and empathy. **Hormones and behavior**, v. 49, n. 3, p. 282-292, 2006. ISSN 0018-506X.

KORENBERG, J. R. et al. VI. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 12, n. Supplement 1, p. 89-107, 2000. ISSN 0898-929X.

LUTCHMAYA, S. et al. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. **Early human development**, v. 77, n. 1, p. 23-28, 2004. ISSN 0378-3782.

MANNING, J. T.; FINK, B. Digit ratio (2D: 4D), dominance, reproductive success, asymmetry, and sociosexuality in the BBC Internet Study. **American Journal of Human Biology**, v. 20, n. 4, p. 451-461, 2008. ISSN 1520-6300.

MERVIS, C. B.; KLEIN-TASMAN, B. P. Williams syndrome: Cognition, personality, and adaptive behavior. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 6, n. 2, p. 148-158, 2000. ISSN 1080-4013.

NARDINI, M. et al. Developmental trajectories for spatial frames of reference in Williams syndrome. **Developmental Science**, v. 11, n. 4, p. 583-595, 2008. ISSN 1467-7687.

PANI, J. R.; MERVIS, C. B.; ROBINSON, B. F. Global spatial organization by individuals with Williams syndrome. **Psychological Science**, v. 10, n. 5, p. 453-458, 1999. ISSN 0956-7976.

PETERS, M.; MANNING, J. T.; REIMERS, S. The effects of sex, sexual orientation, and digit ratio (2D: 4D) on mental rotation performance. **Archives of Sexual Behavior**, v. 36, n. 2, p. 251-260, 2007. ISSN 0004-0002.

SAMPAIO, A. et al. Cognitive functioning in Williams Syndrome: A study in Portuguese and Spanish patients. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 13, n. 4, p. 337-342, 2009. ISSN 1090-3798.

SANDERS, G. et al. The Ratio of the 2 to 4 Finger Length Predicts Spatialability in Men but Not Women. **Cortex**, v. 41, n. 6, p. 789-795, 2005. ISSN 0010-9452.

TAGER-FLUSBERG, H.; SULLIVAN, K. Are children with Williams syndrome spared in theory of mind. **Biennial meeting of the Society for Research in Child Development**, 1999, Albuquerque, NM.

TEATERO, M. L.; NETLEY, C. A critical review of the research on the extreme male brain theory and digit ratio (2D: 4D). **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 43, n. 11, p. 2664-2676, 2013. ISSN 0162-3257.

DING, Y. J. et al. Avaliação multimétodo de competências empáticas em estudantes universitários. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 15, n. 2, p. 8-17, 2015. ISSN 1809-4139.

Contatos: gabriela_cm1996@hotmail.com e ana.osorio@mackenzie.br