

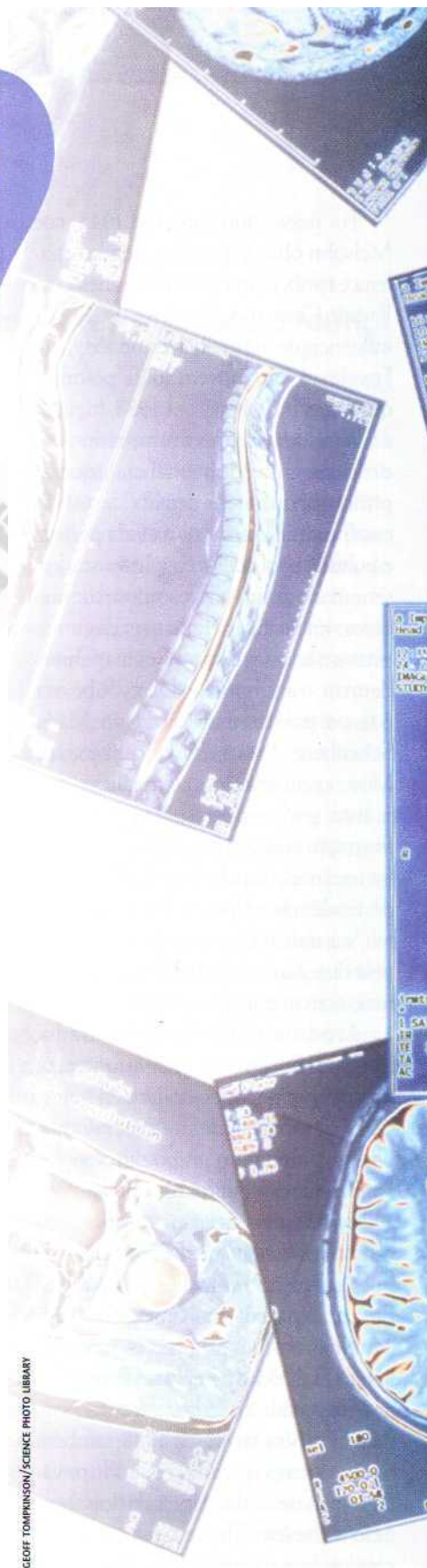
Exames de neuroimagem são confiáveis?

Artigo assinado por pesquisadores do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) e da Universidade da Califórnia em San Diego sugere que boa parte dos estudos de neurociência cognitiva que utilizam ressonância magnética funcional (fMRI) pode estar comprometida por análises estatísticas inadequadas que alteram seus resultados

POR LUCIANA CHRISTANTE

Dia 23 de dezembro de 2008. Enquanto a maioria das pessoas estava preocupada em comprar presentes de Natal ou preparar as malas rumo às férias, um periódico americano, o *Perspectives on Psychological Science*, liberou o acesso de um de seus artigos antes que fosse publicado - prática comum quando os editores percebem que um estudo terá grande repercussão. Seis dias depois, um dos blogs americanos mais populares entre a comunidade de neurocientistas, o Mind Hacks, definiu a notícia como "uma bomba". O assunto se espalhou rapidamente por outros "neuroblogs", que bateram recordes em comentários. Na mídia impressa a novidade começou a ser alardeada apenas na segunda quinzena de janeiro de 2009, em

revistas científicas como *Nature*, *New Scientist* e *Scientific American*, entre outras. Assinado por pesquisadores do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) e da Universidade da Califórnia em San Diego, o artigo sugere que boa parte dos estudos de neurociência cognitiva que utilizam ressonância magnética funcional (fMRI) pode estar comprometida por análises estatísticas inadequadas que alteram seus resultados. São os mesmos estudos que ocupam o noticiário de ciência da grande imprensa quase todos os dias, em que se exaltam as descobertas de áreas cerebrais ligadas à ansiedade, à empatia, ao desejo sexual e assim por diante - sempre acompanhados, é claro, das típicas imagens coloridas do cérebro.



GEORGE TOMPKINSON/SCIENCE PHOTO LIBRARY





EM PESQUISAS COMPORTAMENTAIS, o sinal-padrão usado na fMRI é conhecido como Bold - uma medida de oxigenação do sangue que reflete a relação entre oxiemoglobina (hemoglobina ligada a oxigênio) e desoxiemoglobina (hemoglobina sem oxigênio)

Segundo Ed Vul, doutorando do MIT e primeiro autor do *paper*, a pesquisa foi motivada pela grande quantidade de estudos que relatam coeficientes de correlação incrivelmente altos entre variáveis comportamentais e atividade cerebral localizada. Numa escala de 0 a 1, muitos deles encontram correlações de 0,8 ou 0,9. "É bastante implausível, considerando o que sabemos sobre as limitações da fMRI e toda a manipulação pela qual passam os

CONCEITOS-CHAVE

- Poucos avanços nas neurociências despertaram tanto interesse público quanto a ressonância magnética funcional (fMRI); antes dela nunca havia sido possível observar o cérebro humano vivo em ação. O poder sedutor desse tipo de imagem extrapola as fronteiras da racionalidade.
- Recentemente pesquisadores do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) e da Universidade da Califórnia em San Diego anunciaram uma descoberta sobre a fMRI. Segundo eles boa parte dos estudos de neurociência cognitiva que utilizam esse exame pode estar comprometida por análises estatísticas inadequadas que inflacionam seus resultados.

dados", disse Vul por e-mail. O artigo da *Perspectives* analisa resultados de 54 estudos, dos quais "metade não significa quase nada, porque está sistematicamente inflacionada por análises enviesadas", escreveram os autores.

SIMPLES E ÓBVIO

O problema está nos voxels selecionados para os testes estatísticos. Voxel é a menor unidade de área da imagem obtida pela fMRI, um cubo virtual de dimensões milimétricas (capaz de conter, entretanto, centenas de milhares de neurônios). Dito de forma muito resumida, vários pesquisadores obtêm correlações altíssimas porque sua análise inclui apenas os voxels nos quais foi detectada maior atividade durante a realização de uma tarefa - quando o correto é que toda a amostra da região de interesse seja incluída. Pode parecer simples e até óbvio, mas não é depois que se tem noção do imenso volume de dados gerado pela fMRI e da tremenda complexidade do processamento necessário

para analisá-los. Mas a polêmica vai além dos aspectos estritamente técnicos. O artigo causou reações ressentidas, e em alguns casos virulentas, por causa de seu título: *Voodoo correlations in social neuroscience*. Em inglês, "voodoo science" é o mesmo que charlatanismo científico. Segundo Vul, a intenção não era ofender, apenas ser bem-humorado. Por solicitação dos editores, quando o *paper* foi finalmente publicado em maio deste ano o termo foi trocado por *puzzlingly* (em tradução livre, intrigante, tal como um quebra-cabeça). "Não é uma questão de má-fé, mas uma falta de conhecimento genuíno da técnica", diz Edson Amaro Jr., coordenador do Laboratório de Neuroimagem Funcional do Instituto de Radiologia da Universidade de São Paulo (USP). Segundo ele, as conclusões do estudo não são exatamente novas, pelo menos para os

A AUTORA

LUCIANA CHRISTANTE é farmacêutica, mestre em neurociências e jornalista científica.

grupos de pesquisa que realmente compreendem os pacotes estatísticos que estão usando. "O artigo prestou um grande serviço porque atingiu pesquisadores que não têm familiaridade com o assunto e muitas vezes nem têm um estatístico na equipe", diz. Pergunta indiscreta: como os revisores dessas publicações nunca suspeitaram de tal viés? "O sistema de revisão por pares em áreas interdisciplinares é muito complicado", afirma Amaro Jr., referindo-se ao fato de que muitas vezes falta *expertise* estatística aos revisores, principalmente em publicações especializadas em psicologia e ciências cognitivas, em que pesquisas com fMRI aparecem cada vez mais.

CONTROLE DE QUALIDADE

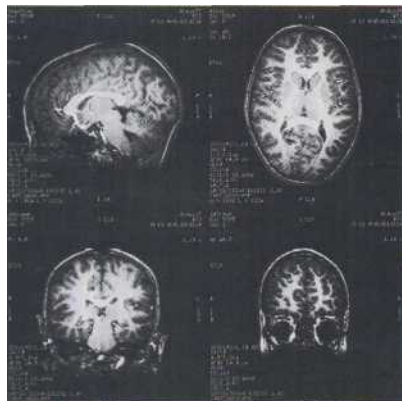
Mas nem tudo está perdido, explica o radiologista da USP. Esse viés de análise dificilmente invalida todos os estudos feitos até hoje, mas é certo que, uma vez corrigido, o valor das correlações tenda a diminuir, fazendo com que os autores sejam mais cautelosos na interpretação dos resultados. Isso também faz com que alguns estudos não alcancem o crivo estatístico que justifica uma publicação, pelo menos em revistas de alto impacto.

A contribuição do "artigo do voodoo", como ficou conhecido, ultrapassa os limites da estatística. De forma indireta, ele reacende questionamentos feitos nos últimos anos por alguns cientistas sobre o real significado das imagens da fMRI em estudos cujo objetivo é investigar os correlates neurais do comportamento. Desde seu surgimento, no início dos anos 90, essa técnica de escaneamento cerebral teve ampla aceitação de neurocientistas e psicólogos, sendo abraçada com demasiado entusiasmo por muitos, que viram a possibilidade de

construir finalmente a ponte entre mente e cérebro — sem ter clara noção, entretanto, do que é o sinal medido e do que se pode inferir a partir dele.

Nas pesquisas comportamentais, o sinal-padrão usado na fMRI é conhecido como Bold — uma medida de oxigenação do sangue que reflete a relação entre oxiemoglobina (hemoglobina ligada a oxigênio) e desoxiemoglobina (hemoglobina sem oxigênio). Quanto maior a última, maior a intensidade do sinal Bold, o que significa que mais oxigênio está sendo consumido num determinado local do cérebro. Está correto pensar que, quando um grupo de neurônios aumenta sua atividade, aumenta também o consumo de oxigênio e logo, maior é a concentração de desoxiemoglobina nas imediações, explica Amaro Jr. "O problema é que nem sempre

Desde seu surgimento, no início dos anos 90, a técnica de escaneamento cerebral teve ampla aceitação de neurocientistas e psicólogos



isso significa ativação neuronal. Pode ser também, em alguns casos, inibição, ou qualquer outra coisa que o neurônio esteja fazendo e que não implique atividade elétrica", diz. Segundo ele, o máximo que se pode afirmar é que o sinal Bold reflete o engajamento de uma população neuronal no momento em que o indivíduo realiza uma tarefa. Ou melhor, não exatamente no mesmo instante, pois o sinal só é detectado de quatro a cinco segundos depois que o estímulo é apresentado ao voluntário.

Em junho de 2008, o neurocientista Nikos Logothetis, do Instituto Max Planck de Biologia Cibernética, publicou na *Nature* uma revisão intitulada "O que podemos e o que não podemos fazer com fMRI". Ele é autor de uma série de estudos, feitos em macacos, que compara essa técnica com registros eletrofisiológicos, em que eletrodos são implantados no cérebro do animal. Suas conclusões sugerem que o sinal Bold parece estar mais relacionado com atividade elétrica que chega ao neurônio (*input*) do que a potenciais de ação originados no próprio neurônio (*output*). Esses pormenores podem não parecer importantes ao leigo, mas para os neurocientistas demarcam os limites a que suas inferências podem chegar, como explicou Roger Tootell, da Universidade Harvard, à revista *Science* em junho de 2008: "A fMRI é boa para lhe dizer para onde olhar, mas você não pode deduzir nada sobre os mecanismos". Ou como escreveu Matthew Crawford, da Universidade da Virgínia, num longo artigo na revista *The New Atlantis* sobre essas e outras fragilidades dos estudos de fMRI: "Com tais sinais [Bold], não temos uma visão do mecanismo, sabemos apenas que ele existe. Mas a descoberta de que há um mecanis-

ALEM DA RELAÇÃO DE CAUSA E EFEITO

Infelizmente, alguns neurocientistas têm se esquecido de uma regra básica da biologia: a de que correlação não implica necessariamente relação de causa e efeito. A consequência deste lapso são afirmações temerárias. Exemplo: muitos estudos já mostraram que, no cérebro de pacientes diagnosticados com transtorno de ansiedade, a amígdala apresenta-se mais ativa, isto é, o sinal Bold é mais intenso nessa região específica do sistema límbico. Diante desta evidência, muitos autores se sentem à vontade para afirmar em seus estudos que determinada tarefa deixa os voluntários (saudáveis) ansiosos, só porque foi detectada maior ativação da amígdala, sem nem sequer utilizar uma escala subjetiva de ansiedade. Foi exatamente o que aconteceu numa pesquisa realizada no início da campanha eleitoral dos Estados Unidos, que investigou como eleitores indecisos reagem a imagens dos candidatos democratas e republicanos (ainda antes das prévias de cada partido). No entanto, a maior imprudência desses cientistas, alguns deles ligados a uma empresa que utiliza a fMRI para pesquisas de marketing, foi terem publicado suas conclusões num editorial assinado no *New York Times* em 11 de novembro de 2007.

O artigo enfureceu muitos pesquisadores e três dias depois 16 deles assinaram uma dura resposta no jornal. "Como neurocientistas cognitivos que usam a mesma técnica de neuroimagem cerebral, sabemos que não é possível determinar definitivamente se uma pessoa está ansiosa ou receptiva simplesmente pela atividade de uma região particular do cérebro. Isso porque as mesmas áreas cerebrais podem engajar-se em diferentes estados mentais (...) sabemos que, mais do que um marcador para ansiedade, a amígdala é ativada também pelo alerta e por emoções positivas", escreveram os neurocientistas, lamentando o fato de o jornal ter dado espaço a um estudo não submetido à revisão por pares. Ironicamente, os candidatos que menos despertaram empatia nos eleitores que participaram do experimento, de acordo com a interpretação torta dos autores, foram John McCain e Barack Obama.



OS CANDIDATOS QUE MENOS despertaram empatia nos eleitores americanos submetidos à fMRI que participaram do estudo foram John McCain e Barack Obama; esse resultado enfureceu pesquisadores

mo não é uma descoberta em si, a menos que você seja um dualista." (vir cjuadro ao lado)

IMAGENS SEDUTORAS

Poucos avanços nas neurociências despertaram tanto interesse público quanto a fMRI. E não é para menos: nunca antes foi possível observar o cérebro humano vivo em ação. Mas isso não explica tudo. O poder sedutor desse tipo de imagem extrapola as fronteiras da racionalidade. Em experimento publicado em 2008 no *Journal of Cognitive Neuroscience*, os participantes foram capazes de distinguir entre notícias de boa e má qualidade, exceto quando o texto mencionava "o escaneamento cerebral indica que" - nesse caso, todas eram boas.

Outro estudo também de 2008, publicado na revista *Cognition*, demonstrou que as neuroimagens conferiram mais credibilidade a notícias, mesmo quando elas continham conclusões que beiravam o absurdo. Tanto quanto a maioria dos jornalistas, os leitores não têm ideia de que a imagem obtida por fMRI não é direta (como uma radiografia) e muito menos individual, já que se trata do resultado de uma compilação dos dados coletados em todos os participantes do experimento (em geral de 10 a 20), e que passou por um pesado processamento computadorizado até se tornar um sujeito virtual "médio". Variações individuais, obviamente, são reduzidas a zero.

Com o surgimento de empresas como a No Lie MRI, em San Diego, que diz oferecer "métodos não-enviesados a para detecção da mentira e outras informações armazenadas no cérebro" a corporações, governos e advogados, não é de espantar que alguns especialistas em bioética já estejam preocupados. Em artigo pu-

blicado na *Nature Reviews Neuroscience* em fevereiro de 2005, Eric Racine, do Centro de Ética Biomédica da Universidade Stanford, diseca o deslumbramento pelo neuroimageamento na sociedade atual em três fenômenos inter-relacionados: neurorrealismo, neuroessencialismo e neuropolítica.

Segundo Racine, o neurorrealismo reflete uma forma acrítica na qual a pesquisa com fMRI é tomada como uma validação ou invalidação de nossa visão ordinária do mundo, "como se a neuroimagem fosse uma 'prova visual' da atividade cerebral, a despeito da enorme complexidade da aquisição de dados e de processamento da imagem", escreve. Essa percepção abre caminho para o neuroessencialismo, segundo o qual a subjetividade e a identidade pessoal são reduzidas ao cérebro, que, por sua vez, ganha o status de sujeito em sentenças muito comuns na imprensa, do tipo: "Cérebro pode apagar memórias indesejadas", "Como o cérebro aprende", "O cérebro deprimido" ou "Cérebro feminino é mais vulnerável ao álcool". Por fim, a neuropolítica, que se apoia nos dois conceitos anteriores, descreve tentativas de usar os resultados dos estudos de fMRI para promover agendas políticas de certos grupos interessados em combater problemas sociais, quase sempre com viés moralista, como a violência, a pornografia, a homossexualidade.

ÁREAS ACESAS

Para além dos desafios éticos que todo esse frenesi suscita, alguns neurocientistas se preocupam também com os efeitos de tamanho reducionismo no avanço da própria neurociência. O neuroimageamento reforça, de forma exacerbada, o con-



CRIADA PELO ANATOMISTA alemão Franz Call (1758-1828), a frenologia entusiasmou cientistas e leigos por pelo menos três décadas

ceito de modularidade do cérebro, representado pela metáfora do canivete suíço. Embora haja evidências inequívocas de que o sistema nervoso tem mesmo uma especialização espacial, a compreensão de muitos processos, em especial os cognitivos, requer uma abordagem integrada do processamento neural. Ao destacar apenas áreas cerebrais que "se acendem" numa certa tarefa, a fMRI

fornece uma imagem muito grosseira da atividade mental, dando a entender que todo o resto da massa encefálica está inativa, o que está longe de ser verdade. Para alguns cientistas, é justamente nessa atividade subjacente, e subtraída da neuroimagem, que provavelmente se esconde algo bem mais sutil e instigante, "o nível essencial de processamento da informação que é realmente o equivalente psiconeural do funcionamento da mente", escreve Willian Uttal, da Universidade do Estado do Arizona, no livro *A nova frenologia - Os limites da localização dos processos cognitivos no cérebro* (2001, ainda não lançado no Brasil).

A menção à frenologia não é gratuita. Em certos aspectos, o entusiasmo gerado pela fMRI nas neurociências assemelha-se perigosamente à pseudociência concebida pelo anatomista alemão Franz Gall (1758-1828), muitíssimo popular em vários países na primeira metade do século XIX e segundo a qual era possível prever traços de personalidade de uma pessoa com base num "sofisticado" conjunto de medidas do crânio. Até ser destronada pelo rigor científico, a frenologia entusiasmou cientistas e leigos por pelo menos três décadas.

PARA CONHECER MAIS

The limits of neuro-talk. M. B. Crawford, em *The New Atlantis*, Winter, 2008, págs. 65-78.

What we can do and what we cannot do with fMRI. N. K. Logothetis, em *Nature*, vol. 453, 2008, págs. 869-878.

Seeing is believing - The effect of brain images on judgments of scientific reasoning. D. P. McCabe e A. D. Castel, em *Cognition*, vol. 107, 2008, págs. 343-352.

Crowing pains for fMRI. C. Miller, em *Science*, 2008, vol. 320, pág. 1412-1414.

fMRI in the public eye. E. Racine *et al.*, em *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, vol. 6, pág. 159-164.

The seductive allure of neuroscience explanations. D. S. Weisberg *et al.*, em *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 20, n° 3, 2008, págs. 470-477.

Puzzlingly high correlations in fMRI studies of emotion, personality, and social cognition. E. Vul *et al.*, em *Perspectives on Psychological Science*, vol. 4, n° 3, 2009 (no prelo).