



Identificação de respondentes a placebo baseados em sinais de EEG

Maria Helena G. B. Reis*, Nancy L. Garcia.

Resumo

Uma melhora nos sintomas não devida ao efeito dos produtos químicos ativos no medicamento é caracterizada como efeito placebo, que é altamente prevalente no tratamento de depressão. Este projeto propõe o estudo estatístico de um experimento clínico placebo-controle aleatorizado para depressão, com objetivo de criar um método classificatório de identificação de respondentes a placebo. Modelos de classes latentes são amplamente utilizados na literatura para identificar subgrupos não observados (respondentes ou não-respondentes a placebo, neste estudo). A probabilidade de pertencer a cada subgrupo é modelada utilizando-se covariáveis como sexo e cronicidade da doença, bem como sinais de eletroencefalografia (EEG). Para reduzir a dimensionalidade do modelo, os sinais de EEG foram primeiramente padronizados e classificados em 5 classes. Por fim, foi utilizado o algoritmo EM (*Expectation Maximization*) para obter os valores da variável latente, podendo então definir qual grupo dado indivíduo melhor se encaixa.

Palavras-chave: Modelos lineares generalizados, Variáveis latentes, Algoritmo EM.

Introdução

A identificação de pacientes sujeitos a depressão profunda que apresentam uma resposta precoce devido ao efeito placebo é muito importante, pois não só pode orientar os médicos na decisão de quais pacientes devem receber um antidepressivo e quais podem melhorar sem o uso de drogas ativas, como também pode potencialmente levar a melhorias e novos desenvolvimentos na medicina de precisão para o tratamento da depressão, e permitir um foco mais aguçado nos efeitos específicos da droga ativa [1]. O uso de sinais de eletroencefalografia (EEG) é amplamente difundido em estudos clínicos, devido à natureza não invasiva e custo-efetividade [1]. Entretanto, sua capacidade em diferenciar pacientes que podem ter uma resposta precoce devido a um efeito placebo não específico é desconhecida [2]. O objetivo deste trabalho é relacionar a probabilidade de um indivíduo ser suscetível a placebo utilizando sinais de EEG, bem como outras covariáveis como sexo e cronicidade da doença.

Resultados e Discussão

Nosso banco de dados, além da informação dos EEGs de 96 pacientes, contém como variável resposta a mudança em Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D) para cada um desses indivíduos. Esse índice foi a primeira escala de heteroavaliação (aplicada por um observador) da gravidade da depressão criada [3]. Uma vez que a medicação envolvida só passa a fazer efeito após a segunda semana de tratamento, uma mudança positiva no HAM-D em um estágio inicial implica em susceptibilidade maior a placebo. O objetivo da modelagem é agrupar as respostas HAM-D em duas distribuições de probabilidade. Assumimos que as respostas dentro de cada subgrupo sejam normalmente distribuídas e estimamos as médias e variâncias utilizando o algoritmo EM, ver Figura 1.

Foi necessário escalonar e centralizar os resultados dos EEGs para cada indivíduo. Em seguida, pela clusterização por *k-means*, ilustrada na Figura 2, foram criados coeficientes binários para indicar a classificação das curvas de EEG por grupo, com finalidade de reduzir a dimensionalidade do problema. Por fim, o algoritmo EM obteve as estimativas dos parâmetros bem como dos valores das variáveis latentes do modelo de regressão.

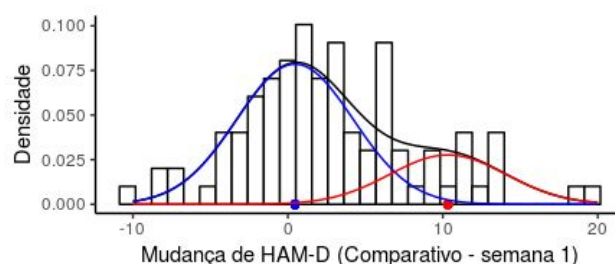


Figura 1. Mudança de HAM-D para 96 pacientes. A curva azul representa a distribuição de não respondentes a placebo e a vermelha os respondentes. A curva em preto é a mistura das curvas azul e vermelha.

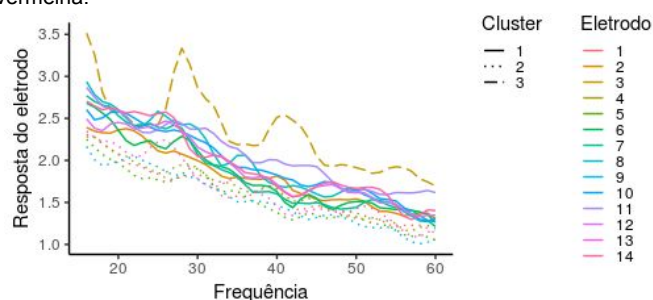


Figura 2. EEGs no domínio da frequência para um indivíduo, agrupadas em três clusters (por forma da linha).

Conclusões

Foi proposta uma nova forma de redução da dimensionalidade do problema agrupando as curvas de EEG em classes. O modelo obtido, além de descrever satisfatoriamente os nossos dados, produz uma proporção de respondentes a placebo e não respondentes muito similar comparado com o modelo da literatura, 26% e 74% para nosso modelo e 17% e 83% para o da literatura, respectivamente [1].

Agradecimentos

Agradecemos ao PIBIC/CNPq pelo incentivo à pesquisa e a Eva Petkova pela disponibilização do banco de dados.

[1] Jiang, B., Petkova, E., Tarpey, T., & Ogden, R. T. Latent class modeling using matrix covariates with application to identifying early placebo responders based on EEG signals. *Ann. Appl. Stat.* 2017; 11(3): 1513-1536.

[2] Wade, E. C., & Iosifescu, D. V. Using EEG for treatment guidance in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 2016; 1(5): 411-422.

[3] Neto, J. G., Júnior, M. S. C., & von Krakauer Hübner, C. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba* 2001; 3(1): 10-14.