

Major Depressive Disorder subtypes to predict long-term course

• Belo Horizonte, 14 de Maio de 2019 •





Grupo

- André Duarte
- Gabriel Luciano
- Geovane Fonseca
- Luigi Domenico
- Paulo Junio



Sumário

- Introdução
- Metodologia
- Resultados
- Discussão
- Conclusão



Introdução

- *Background:*
 - Variações nas respostas ao tratamento
 - Variações em relação ao curso da doença
 - Abordagens na busca por subtipos de depressão
- *Proposta:*
 - Subtipos baseados em sintomas que predizem o curso da doença
 - Prever respostas para tratamentos com base em 8 subtipos de depressão
 - Utilizar particionamento recursivo juntamente a técnicas de data mining para prever o resultado de um tratamento



Metodologia

- Base de Dados:
 - 93.167 adultos
 - 8.261 se enquadram nos critérios do DSM-IV
 - Países de renda:
 - Alta: Israel, Japão, Nova Zelândia, Irlanda do Norte, Portugal e Estados Unidos
 - Média: Brasil, Bulgária, Líbano, México e Romênia
 - Média-baixa e baixa: Colômbia, Iraque, Nigéria, China e Ucrânia



Metodologia

- Indicadores:
 - Idade de início
 - DSM-IV:
 - Perda ou ganho de peso
 - Insônia/hipersônia
 - Pensamentos ou planos suicidas
 - Tentativas de suicídio



Metodologia

- Indicadores:
 - Número de anos desde o último episódio:
 - Com duração de 2 ou mais semanas
 - Com duração de quase todos os dias do ano
 - Em que a depressão foi tão grave a ponto do entrevistado ser hospitalizado (idade da primeira hospitalização)
 - Em que o entrevistado esteve incapacitado por causa da depressão



Metodologia

- Indicadores:
 - ICD-10:
 - Problemas sociais
 - Irritabilidade
 - Ansiedade
 - Ataques intensos e repentinos de pânico ou medo



Metodologia

- Indicadores:
 - Variáveis adicionais:
 - Discretização da idade de início do quadro depressivo e do período entre idade inicial e idade no momento da entrevista ($\leq 12, 15, 19, 24, 29, 34, 39$ e 59)
 - Histórico familiar de transtorno depressivo maior (variável binária)



Metodologia

- Métodos:
 - *Ensemble*:
 - 100 árvores de decisão utilizadas para identificar interações entre os preditores
 - Reduzir *overfitting*
 - Particionamento Recursivo
 - *Bootstrap + Cross validation*
 - Seleção das interação mais importantes a serem mantidas no próximo passo



Metodologia

- Métodos:
 - GLM:
 - Associações multivariadas de todos os preditores com cada resultado
 - Alguns preditores altamente correlacionados
 - Lasso GLM (regressão penalizada)
 - Geração dos valores preditos a partir dos coeficientes de melhor ajuste



Metodologia

- Métodos:
 - *K-means*:
 - particionamento em subtipos com perfis multivariados semelhantes



Resultados

- Anos depois das pessoas que tiveram depressão nas 2 últimas semanas:
 - Média: 25.8
 - Mediana: 13.0
 - Intervalo interquartil: 6.2 - 29.4%



Resultados

- Métodos analisados:
 - Particionamento recursivo
 - LASSO GLMs
 - Análise de agrupamentos



Resultados

- Particionamento recursivo:
 - Pessoas com menos de 19 anos.
 - Suicidalidade e ansiedade.
 - Pessoas com mais de 35 anos.
 - Problemas crônicos.



Resultados

- LASSO GLMs:
 - Usa resultados do particionamento recursivo



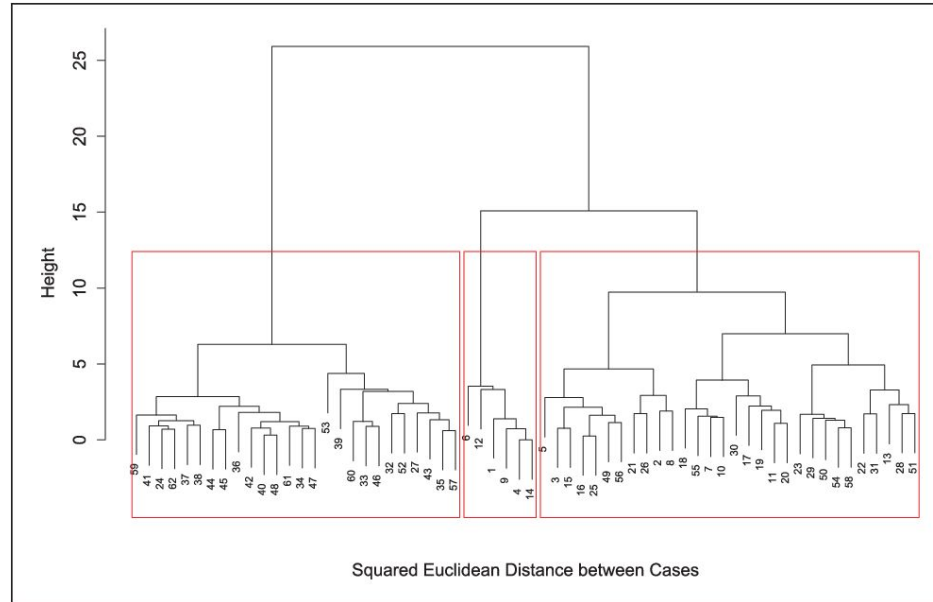
Resultados

- Análise de agrupamentos:
 - Baseados nos coeficientes do GLM
 - K-means
 - Three-cluster solution
 - Grupos de alto, médio e baixo risco



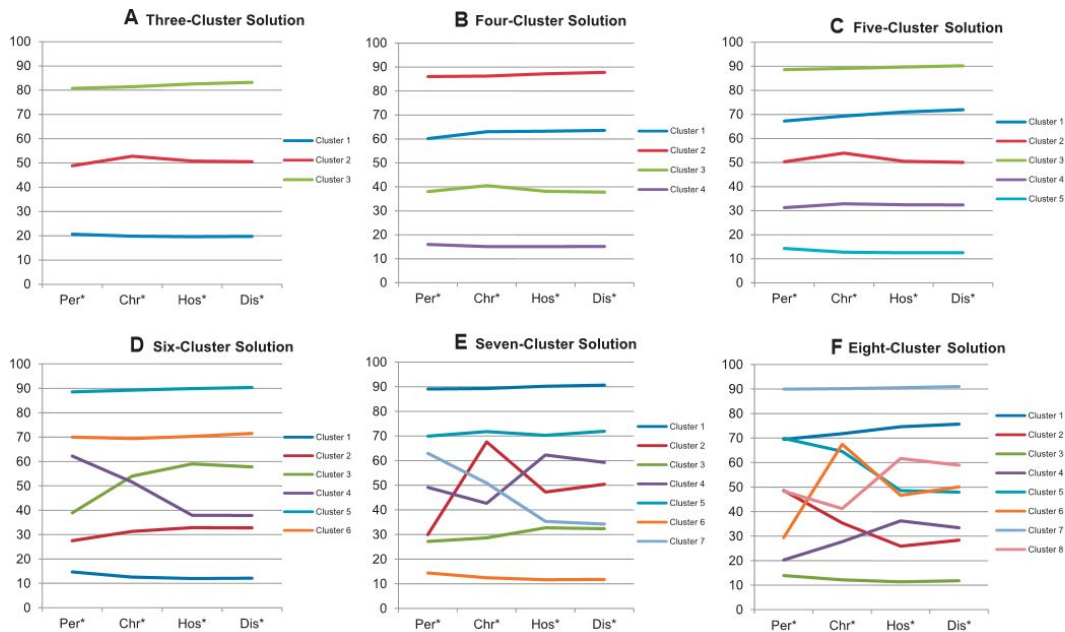
Resultados

- Three-Cluster Solution





Resultados





Discussão

- Problema:
 - Resultados Limitados
- Motivo:
 - Entrevista totalmente estruturada
 - Preditores restritos
- Análise:
 - Resultados apenas exploratórios



Discussão

Dentro das limitações -> Três resultados importantes

1. Particionamento Recursivo encontrou dois subtipos:
 - Ansioso-Suicida (Início):
 - Persistência
 - Cronicidade
 - Hospitalização
 - Incapacidade
 - Ansioso-Suicida (Tardio):
 - Cronicidade



Discussão

2. O Modelo Linear Generalizado (Lasso GLM) encontraram:

Todos sintomas de episódios de índice predizem significativamente **Todos os desfechos**

Os episódios de índice com maior consistência foram em **Disforia** e **Disforia Severa**



Discussão

Outros episódios de índice bem consistentes foram:

- Histórico parental de depressão maior
- Tendências suicidas
- Ataques de pânico
- Perfis multivariados de início pediátrico com ansiedade e/ou tendências suicidas



Discussão

3. Forte agrupamento em todos os desfechos, com:
 - Cronicidade
 - Gravidade em Longo Prazo

Agrupamento: 30% dos entrevistados no cluster de alto risco -> + de 2/3 dos casos com múltiplos indicadores de alta persistência

TABLE 4. Symptoms associated with the high-risk, intermediate-risk, and low-risk clusters

	High-risk		Intermediate-risk		Low-risk		Total		χ^2_2	Cramer's V
	%	(SE)	%	(SE)	%	(SE)	%	(SE)		
I. Criterion A symptoms of major depression										
Dysphoria	99.6	(0.2)	98.9	(0.2)	96.1	(0.4)	98.2	(0.2)	57.0 ^a	.11
Severe dysphoria	97.8	(0.4)	91.0	(0.7)	56.0	(1.1)	81.3	(0.5)	713.6 ^a	.47
Anhedonia	95.0	(0.5)	88.7	(0.7)	79.0	(0.9)	87.3	(0.5)	205.1 ^a	.20
Weight loss	74.9	(1.0)	74.8	(1.0)	76.4	(1.0)	75.4	(0.6)	1.8	.02
Weight gain	18.0	(0.8)	14.8	(0.8)	12.0	(0.7)	14.8	(0.5)	28.5 ^a	.07
Insomnia	85.3	(0.9)	83.1	(0.8)	78.5	(0.9)	82.2	(0.5)	28.4 ^a	.07
Hypersomnia	10.5	(0.8)	9.0	(0.6)	9.7	(0.6)	9.7	(0.4)	2.4	.02
Psychomotor agitation	16.9	(0.8)	17.7	(0.9)	14.8	(0.8)	16.5	(0.5)	6.4 ^a	.03
Psychomotor retardation	67.7	(1.0)	55.0	(1.0)	41.0	(1.1)	54.2	(0.6)	247.9 ^a	.22
Fatigue/loss of energy	89.4	(0.8)	86.6	(0.8)	81.2	(0.8)	85.7	(0.5)	54.4 ^a	.10
Worthlessness or excessive guilt	98.2	(0.3)	88.4	(0.7)	68.3	(1.0)	84.6	(0.4)	724.0 ^a	.34
Diminished ability to concentrate/indecisiveness	96.2	(0.4)	91.7	(0.6)	84.5	(0.7)	90.7	(0.4)	167.9 ^a	.16
Suicidality	98.8	(0.2)	76.9	(1.0)	38.2	(1.1)	70.6	(0.6)	1,449.6 ^a	.54
II. Symptoms of dysthymia										
Inability to cope	86.0	(0.8)	59.5	(1.0)	24.0	(1.0)	55.7	(0.7)	1,296.2 ^a	.50
Social withdrawal/tearfulness	99.2	(0.2)	94.4	(0.5)	88.0	(0.8)	93.7	(0.3)	261.3 ^a	.19
III. Symptoms of anxiety										
Irritability	77.7	(1.0)	62.9	(1.0)	41.1	(1.1)	60.1	(0.6)	541.3 ^a	.30
Nervousness–worry–anxiety	88.4	(0.9)	76.2	(1.0)	56.6	(1.1)	73.3	(0.6)	369.6 ^a	.29
Panic	66.4	(1.1)	38.1	(1.1)	13.5	(0.7)	38.5	(0.6)	842.1 ^a	.44
IV. Symptoms of mixed episode										
Little need for sleep	47.1	(1.2)	47.0	(1.2)	41.7	(1.1)	45.2	(0.7)	14.2 ^a	.05
Racing thoughts	10.6	(0.8)	12.4	(0.7)	15.7	(0.9)	12.9	(0.4)	16.6 ^a	.06
High energy	3.2	(0.4)	3.0	(0.4)	3.3	(0.4)	3.1	(0.2)	0.3	.01
V. Multivariate symptom profiles										
AOO <19 and suicidality	48.6	(1.2)	17.7	(0.9)	4.9	(0.5)	22.9	(0.6)	853.0 ^a	.43
AOO <19 and anxiety	48.9	(1.2)	24.4	(1.1)	9.9	(0.7)	27.1	(0.6)	658.4 ^a	.35
AOO <19 and suicidality and anxiety	47.8	(1.2)	14.9	(0.9)	2.1	(0.3)	20.7	(0.5)	919.8 ^a	.46
AOO ≥35 and suicidality and anxiety	16.4	(0.8)	21.9	(0.9)	9.1	(0.6)	15.9	(0.4)	179.2 ^a	.15
VI. Other predictors										
Endogenous	17.0	(0.9)	16.2	(0.9)	14.7	(0.8)	15.9	(0.6)	4.3	.03
Parental history of depression	9.9	(0.7)	5.8	(0.6)	3.2	(0.4)	6.2	(0.4)	63.8 ^a	.11
N	(2,520)		(2,899)		(2,842)		(8,261)			

^aSignificant at the 0.05 level, two-sided test.



Discussão

- Problema:
 - Quantidade de amostras
- Motivo:
 - Métodos de Particionamento Recursivo requerem mais amostras
- Solução:
 - Avaliar a significância dos perfis de sintomas simultâneos

OBS: Laços independentes e clusters maiores usando conjuntos maiores de preditores são bastante viáveis



Conclusão

- Distinções úteis de subtipagem baseadas em sintomas podem ser feitas com métodos de mineração de dados que focam na predição ao invés de métodos internos.
- O valor prático desta abordagem, no entanto, só pode ser julgado por replicação com dados prospectivos.
- Futuros testes mais aprofundados.



Alguma dúvida?



Referências

- M van Loo, Hanna & Cai, Tianxi & J Gruber, Michael & Li, Junlong & Jonge, Peter & Petukhova, Maria & Rose, Sherri & A Sampson, Nancy & Schoevers, Robert & Wardenaar, Klaas & Wilcox, Marsha & Al-Hamzawi, Ali & Andrade, Laura Helena & J Bromet, Evelyn & Bunting, Brendan & Fayyad, John & Florescu, Silvia & Gureje, Oye & Hu, Chiyi & Kessler, Ronald. (2014). Major depressive disorder subtypes to predict long-term course. *Depression and anxiety*. 31. 10.1002/da.22233.