

## Discussão

Os resultados acima são limitados por se basearem em dados retrospectivos coletados em entrevistas totalmente estruturadas, excluindo informações sobre esses preditores potencialmente importantes como transtornos comórbidos temporais primários e status de tratamento. Vieses de amostra também poderiam ter sido introduzidos por respostas diferenciais relacionadas a preditores ou efeitos preditores ou mortalidade diferencial. As limitações envolvendo o uso de uma entrevista totalmente estruturada e preditores restritos quase certamente levaram a um viés de baixa na força estimada das associações, mas as outras limitações poderiam ter introduzido vieses conservadores ou anticonservadores. Os resultados devem ser considerados apenas exploratórios devido a essas limitações, embora os resultados tenham valor tanto como uma prova de conceito quanto como uma fonte de idéias sobre padrões de previsão que justificam a análise em estudos futuros.

Dentro do contexto dessas limitações, três resultados emergiram que poderiam servir como ponto de partida para futuros estudos clínicos prospectivos. Primeiro, a partição recursiva encontrou um subtipo ansioso-suicida em início de atividade associado aos quatro desfechos (persistência, cronicidade, hospitalização, incapacidade) e um subtipo ansioso-suicida de início tardio associado à cronicidade. Em segundo lugar, os GLMs descobriram que vários sintomas de episódios de índice eram preditores significativos de todos os desfechos. A mais consistente e poderosa delas foi a disforia severa, enquanto outras incluíram a história parental de depressão maior, tendências suicidas, ataques de pânico e perfis multivariados de início pediátrico com ansiedade e / ou tendências suicidas. Terceiro, um forte agrupamento foi encontrado nesses valores previstos em todos os desfechos, com cerca de 30% dos entrevistados no cluster de alto risco respondendo por mais de dois terços dos casos com múltiplos indicadores de alta persistência, cronicidade e gravidade em longo prazo.

Vários estudos epidemiológicos anteriores examinaram os preditores basais do curso de longo prazo nas amostras de tratamento [47, 48] ou na comunidade [49-51], mas não tentaram pesquisar os subtipos de depressão. Embora esses estudos tenham encontrado vários fatores preditores replicados, incluindo ansiedade concomitante, dor - comorbidade física e história familiar de depressão, [50, 52-54] não foi feita nenhuma tentativa nesses estudos para examinar os efeitos sinérgicos dos grupos de predição além do resumo medidas do número total de sintomas de depressão. É importante ressaltar que incluímos uma contagem total de sintomas depressivos em nossos GLMs, mas essa medida não foi significativa.

Conforme observado na Introdução, análises de subtipagem mais semelhantes às relatadas aqui foram feitas para prever a resposta ao tratamento [19, 20] e padrões naturalistas de remissão entre pacientes [23] ou no grupo de controle placebo de um ensaio clínico de depressão. [21] Diversos estudos clínicos recentes também utilizaram métodos semelhantes aos nossos para prever tendências suicidas durante [22, 25, 26] ou após o término do [24] tratamento. No entanto, nenhuma dessas análises utilizou

métodos conjuntos ou particionamento recursivo combinado com o GLM para avaliar tanto os efeitos preditivos sinérgicos quanto os aditivos.

Ao considerar a possibilidade de futuras extensões de estudos prospectivos, é importante notar que, embora tenhamos encontrado um subtipo de depressão precoce ansioso-suicida que prediz todos os desfechos (a probabilidade de suicídio é o elemento crítico na previsão de incapacidade e ansiedade na previsão dos outros desfechos). ), falhamos em encontrar perfis recursivos de particionamento associados a um conjunto maior de preditores, apesar de a amostra ser muito maior do que em estudos prospectivos existentes (ou seja, fornecer bom poder estatístico para detectar perfis de sintomas sinérgicos se eles existissem) e os sintomas considerados bastante amplos . Considerado em conjunto com os resultados de uma análise secundária recente que não conseguiu encontrar subtipos estáveis de MDD baseados em sintomas definidos pela consistência interna, [10] nossa falha em encontrar subtipos mais elaborados argumenta contra a existência de subtipos complexos de MDD definidos exclusivamente com base em sinergismo. associações entre os sintomas do episódio depressivo índice que não o subtipo ansioso-suicida de início precoce.

É importante observar que os subtipos preditivos mais amplos de MDD não definidos exclusivamente por sintomas de episódios de índice podem ser encontrados de duas outras maneiras. Uma possibilidade envolveria expandir a busca por subtipos além dos sintomas de um episódio de índice. Incluído aqui, por exemplo, pode haver informações sobre transtornos mentais comórbidos temporais primários (por exemplo, transtorno de início precoce, circuitos de medo ou transtornos de controle de impulsos), transtornos físicos (por exemplo, síndrome metabólica), sociodemográficos e (neuro) biológicos fatores para definir subtipos. Nós propositadamente não incluímos tais expansões aqui, pois queríamos nos concentrar em subtipos definidos por sintomas de episódios de índice, mas futuras análises deveriam fazê-lo para ampliar a busca de subtipos para incluir esses outros preditores. Seria interessante para pesquisas futuras examinar a possibilidade de que a associação significativa encontrada entre a depressão ansiosa e suicida no episódio-índice com posterior cronicidade, mas nenhum outro resultado possa refletir a importância de um subtipo de depressão de início tardio que possa ocorrer conjunção com uma comorbidade física, como doença cardiometabólica [55] associada a episódios de longa duração, mas sem alta persistência ou gravidade. Tal possibilidade só pode ser examinada ampliando-se a busca de subtipos para incluir transtornos físicos comórbidos. O valor potencial de expandir a busca de subtipos para incluir informações sobre biomarcadores é ilustrado em estudos recentes que mostram que o curso da depressão atípica e melancólica é diferencialmente previsto pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, síndrome metabólica e parâmetros inflamatórios [56] e que a desregulação inflamatória está associada ao início da "depressão mista do estado". [57] Tais análises têm o potencial de descobrir grupos de doenças clinicamente significativos e biologicamente válidos em uma série de desfechos clinicamente relevantes, uma abordagem consistente com o recente apelo ao que tem sido referido como uma abordagem de medicina estratificada [58] que ignora a busca por um padrão-ouro e se concentra na descoberta de subtipos associados a uma série de resultados clinicamente significativos. Uma segunda possibilidade seria examinar

mais de perto o cluster de alto risco encontrado em nossa análise para pesquisar subtipos incorporados. Para entender essa sugestão, é importante reconhecer que os clusters que descobrimos não podem ser considerados como subtipos no sentido clássico, porque foram descobertos pelo agrupamento dos escores dos resultados previstos, em vez dos próprios preditores. Muitas combinações diferentes de preditores poderiam produzir os mesmos escores de resultados previstos. Isso significa que é necessário um esforço adicional para definir subtipos dentro do cluster de alto risco, considerando perfis multivariados entre os preditores que determinam a participação no cluster, de modo a levar em consideração a importância diferencial desses preditores dentro e entre os resultados. Nenhuma tentativa foi feita para fazer isso aqui, mas é claramente algo que garante investigação futura em futuros estudos baseados na análise de um conjunto mais completo de preditores.

Também seria útil, finalmente, se estudos futuros expandissem a gama de resultados aqui considerados. Os quatro resultados em nossa análise foram selecionados puramente com base na disponibilidade. Dada a descoberta de que os valores previstos estão fortemente correlacionados entre esses resultados, seria útil desenvolver uma compreensão da faixa de resultados sobre os quais essa consistência ocorre. Tal investigação poderia ser realizada informalmente usando os métodos correlacionais simples usados aqui, ou uma abordagem mais formal poderia ser concebida de acordo com os modelos de regressão canônica usados para estudar mediadores latentes no desenvolvimento de comorbidades entre os transtornos mentais. 59-61 Ou talvez seja possível abordar esse problema adaptando os métodos de mineração de dados desenvolvidos para descobrir o que tem sido chamado de reguladores mestres 62 em estudos genéticos moleculares de desordens físicas. 63-65 Independentemente do método, a descoberta de preditores comuns de múltiplos indicadores de persistência, cronicidade e gravidade exigem uma análise mais diversificada e integrada de clusters e subtipos dentro de clusters entre os preditores de tais resultados.

Pensando nesses desenvolvimentos futuros, é importante reconhecer que os métodos de particionamento recursivo usados aqui requerem um tamanho de amostra muito maior do que é provável que exista em amostras clínicas prospectivas. Isso significa que a maneira mais viável de estender os resultados atuais em estudos clínicos prospectivos seria avaliar a significância dos perfis de sintomas sinérgicos encontrados aqui, em vez de tentar exercícios de mineração de dados independentes, embora Laços independentes e análises de cluster usando conjuntos maiores de preditores ( possivelmente incluindo medidas de endofenótipos) e indicadores alternativos de resultados seriam bastante viáveis em tais estudos. Embora seja improvável que os clínicos estejam dispostos a coletar tais dados para fins de fazer as distinções de subtipagem feitas aqui, é possível que estudos futuros documentem efeitos poderosos de outros preditores que poderiam ser examinados usando métodos semelhantes e demonstraram ter importância clínica suficiente. implicações que motivariam os clínicos a coletar tais informações como parte rotineira de suas avaliações iniciais para orientar o planejamento do tratamento. A tecnologia descrita aqui é muito promissora na facilitação de análises destinadas a documentar tais preditores.