

# Identificação de respondentes a placebo baseados em sinais de EEG

Nancy L. Garcia & Maria Helena Reis

IMECC/UNICAMP

nancyg@unicamp.br

## 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). 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.

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].

## Objetivos

Deseja-se identificar o subgrupo de respondentes ao placebo através de covariáveis escalares e através de 14 sinais de eletroencefalografia (EEG). O modelo para as respostas é dado por: Para cada indivíduo  $i$  no estudo,  $i = 1, \dots, n$  denote  $Y_i$  a resposta observada (valores grandes de  $Y_i$  representam melhora clínica) tal que

$$Y_i = \eta_0 + \eta_1 \gamma_i + \epsilon_i \quad (1)$$

onde  $\epsilon_1, \dots, \epsilon_n$  são v.a.'s iid  $N(0, \sigma^2)$  e  $\gamma_i$  é uma variável latente binária (não observada) com

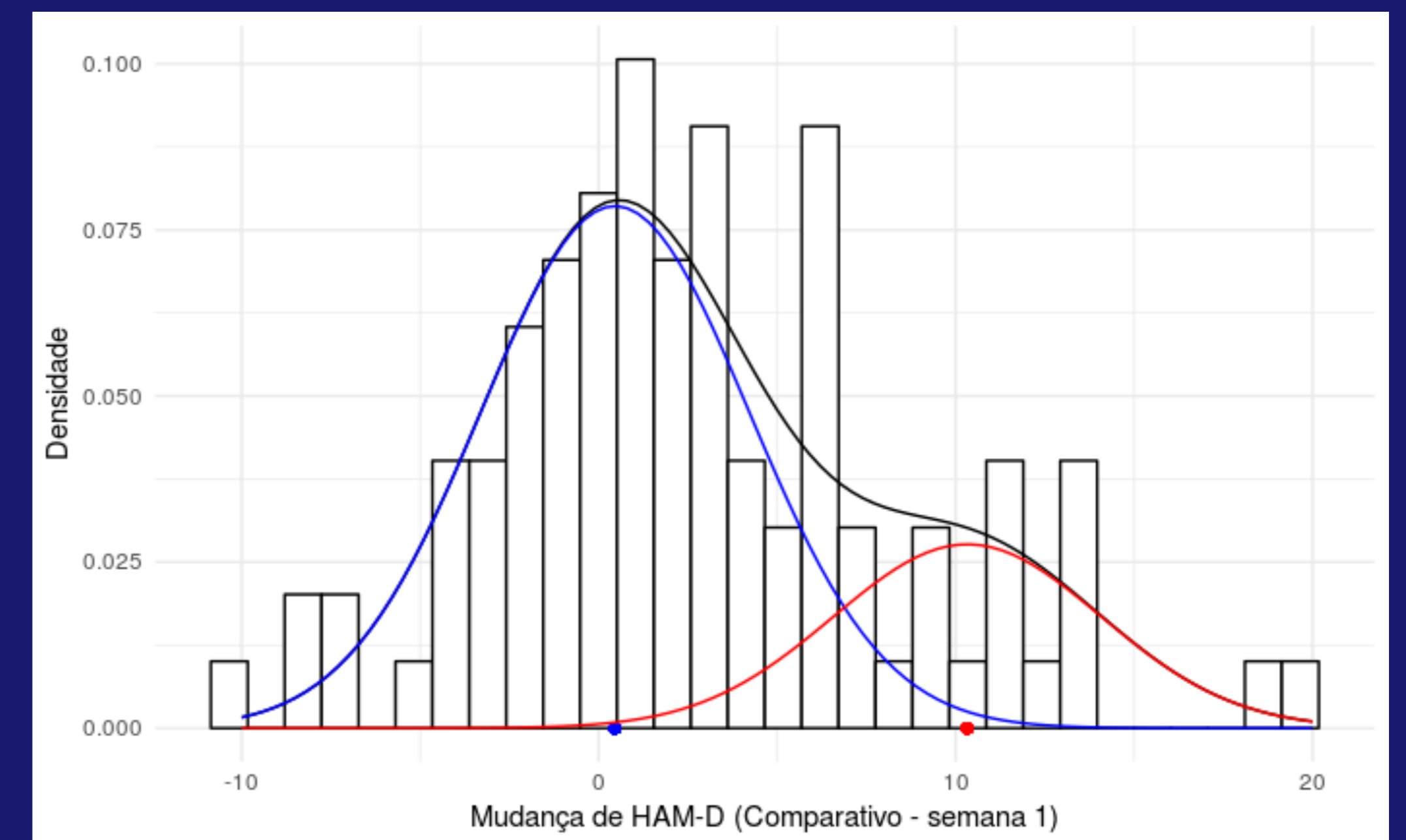
$$\Phi^{-1} [P(\gamma_i = 1)] = X_i \beta + \sum_{j=1}^r \int \phi_j(s) T_{ji}(s) ds. \quad (2)$$

Para cada sujeito  $i$  existem  $r = 14$  trajetórias que são observadas em diferentes pontos do cérebro, de modo que faz sentido pensar que sejam correlacionadas. A Figura 2 mostra estas covariáveis para um indivíduo. Pode-se notar que existem diferentes classes de sinais. A pergunta é como incorporar estas informações sem aumentar muito a dimensão das covariáveis. Além disso, precisamos de um método que forneça alguma interpretabilidade.

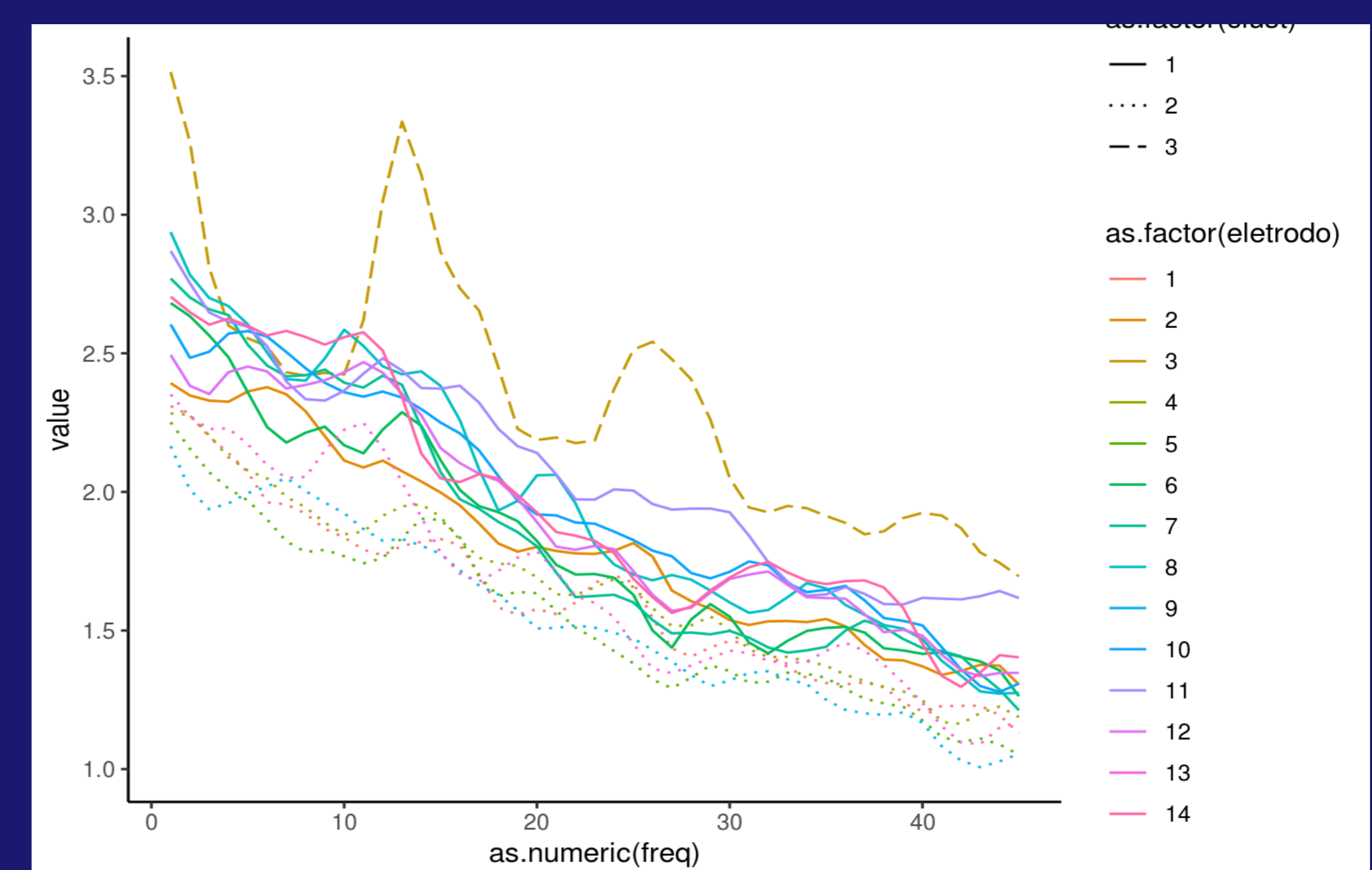
## Resultados

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 mudança positiva no HAM-D em um estágio inicial implica em susceptibilidade maior a placebo, por conta da medicação envolvida, que só passa a fazer efeito após a segunda semana de tratamento. 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 14 clusters (por forma da linha).

## Conclusão

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

## Referências

- [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., Jnior, M. S. C., von Krakauer Hbner, C. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). *Rev. Fac. Cinc. Méd. Sorocaba* 2001; 3(1): 10-14.

## Agradecimentos

Agradecemos ao PIBIC/CNPq e FAPESP (2017/15306-9) pelo financiamento e a Eva Petkova pela disponibilização do banco de dados.