

## 4 Considerações Finais

Em relação às variáveis selecionadas nesta tese para estimar o risco de evento adverso, boa parte destas já é utilizada em protocolos de estratificação de risco de recidiva em LLA (Riehm 1995; Schrappe 2003), por exemplo, idade, contagem de leucócitos global ao diagnóstico, resposta ao tratamento no 8º dia e imunofenótipo T. Há duas diferenças de abordagem destes protocolos para esta tese. A primeira se refere ao tratamento de duas das variáveis mais importantes para estimar o risco de recidiva: a contagem de leucócitos global e a idade são utilizadas sempre de forma dicotômica nos protocolos citados, enquanto na tese, estas variáveis foram utilizadas com valores contínuos. A segunda diferença está na possibilidade, apresentada pelo modelo proposto, em explorar relações não lineares entre as variáveis. Estas duas diferenças podem ser as responsáveis pela melhor identificação dos pacientes de alto risco conforme os resultados apresentados no capítulo anterior.

A variável imunofenótipo (T ou não T) tem sido considerada menos importante ou mesmo prescindível em alguns protocolos terapêuticos recentes (Schrappe 2003). Com o uso de doses muito altas de uma medicação denominada Methotrexate (5g/m<sup>2</sup> de superfície corpórea) nestes protocolos, deixou-se de observar diferenças significativas no risco de recidiva entre os pacientes com imunofenótipo T ou não T. Os pacientes que compõe o banco de dados utilizados nesta tese fizeram uso de doses, embora altas, menores do que as utilizadas nestes protocolos (2g/m<sup>2</sup> de superfície corpórea). Esta conduta foi tomada porque não havia condições de segurança para que os pacientes tomassem as doses mais elevadas da droga (Azevedo 2003). É possível que, em um banco de dados utilizando protocolos com estas doses de Methotrexate, o imunofenótipo deixe de ser uma variável importante para explicar o risco de recidiva.

A variável raça não é incluída na maioria das estratificações de risco internacionais. O estudo de Azevedo 2003, realizado no Rio de Janeiro com um subconjunto do banco de dados usado nesta tese, identificou a raça como um fator

de risco no prognóstico da LLA. Esta variável também teve um certo nível de importância apontado nos resultados do capítulo anterior. Isto pode dever-se ao fato de que alguns bancos de dados internacionais terem baixíssima frequência de pacientes de raça não branca. A segunda hipótese é de que a variável raça no nosso país esteja correlacionada com fatores sócio-econômicos, que não fazem parte deste banco de dados. Existem estudos que identificam a influência destes fatores na sobrevida global de pacientes com LLA (Azevedo 2003).

Nesta tese foi proposta uma nova metodologia para estimação do risco de evento adverso em pacientes com LLA. Esta proposta foi implementada e testada em um banco de dados contendo uma considerável parcela dos casos de LLA na infância registrados no Rio de Janeiro nos últimos anos. Apesar do percentual significativo, o número efetivo de amostras é bastante reduzido do ponto de vista das possibilidades de tratamento estatístico.

Por outro lado, dada a grande quantidade de variáveis envolvidas, foi fundamental a adoção de um tratamento criterioso da base de dados, especialmente projetado para o problema tratado. O método de seleção de variáveis adotado inclui várias etapas, algumas destas projetadas especialmente para este problema. Como resultado, obteve-se uma separação de variáveis pertinentes das irrelevantes ou menos informativas, atribuindo-lhes ainda uma ordem de importância em função da sua capacidade em explicar o desfecho (recaída ou não recaída).

Este conjunto de variáveis selecionadas alimentou, como entrada, um modelo não-linear, no caso Redes Neurais, para estimação do risco de recidiva. Utilizou-se uma Rede Neural com arquitetura do tipo *feedforward* e treinamento supervisionado realizado através do algoritmo de regularização bayesiana. Em função do número limitado de casos, ao invés de particionar a amostra, utilizou-se o esquema de *leave-one-out* para produzir uma estimativa do erro fora-da-amostra.

Entre os desafios para trabalhos futuros está uma investigação na área da construção de modelos tempo-orientados para análise de sobrevivência. Em problema da complexidade do abordado nesta tese, dificilmente modelos simples, como o de Kaplan-Meier, terão sucesso. As Redes Neurais, especialmente pela sua capacidade de emular dados não-lineares, parecem ser uma opção interessante. Entretanto seja qual for o enfoque quanto à modelagem, certamente a

tarefa será consideravelmente difícil, devido ao pequeno número de amostras. Uma estratificação no tempo agravaria ainda mais esta dificuldade.

Dados os desafios relacionados ao tema, acredita-se que esta tese deu uma contribuição relevante ao subsidiar a avaliação do risco de recaída. Acredita-se que este resultado é importante na medida em que dá subsídios às condutas médicas em relação à estimativa do risco de recidiva dos pacientes, portanto, podendo vir a ser útil na modulação da intensidade da terapêutica.

A metodologia aqui proposta, embora em alguns pontos ‘projetada sob medida’ para o problema em questão, pode servir de ponto de partida para aplicações semelhantes em outros problemas da área médica. Esperamos que os resultados obtidos sirvam de incentivo para outras iniciativas nesta direção.