

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOESTATÍSTICA

RAFAELA PEREIRA

**MODELO LOGÍSTICO PARA IDENTIFICAR FATORES
ASSOCIADOS E PREDIÇÃO DA RETINOPATIA DA
PREMATURIDADE**

Maringá-Paraná
2016

RAFAELA PEREIRA

**MODELO LOGÍSTICO PARA IDENTIFICAR FATORES
ASSOCIADOS E PREDIÇÃO DA RETINOPATIA DA
PREMATURIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioestatística como requisito para obtenção do título de mestre em Bioestatística.
Orientadora: Prof^a Dra Rosangela Getirana Santana.
Coorientadora: Prof^a Dra Taqueco Teruya Uchimura.

Maringá-Paraná

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)

P436m Pereira, Rafaela
Modelo logístico para identificar fatores associados e predição da retinopatia da prematuridade / Rafaela Pereira. -- Maringá, 2016. 52 f. : il., figs., tabs.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosangela Getirana Santana.
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Taqueco Teruya Uchimura.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Estatística, Programa de Pós-Graduação em Bioestatística, 2016.

1. Modelo logístico. 2. Retinopatia da prematuridade - Fatores associados. 3. Bioestatística. I. Santana, Rosangela Getirana, orient. II. Uchimura, Taqueco Teruya, coorient. III. Universidade Estadual de Maringá. Departamento de Estatística. Programa de Pós-Graduação em Bioestatística. IV. Título.

CDD 23.ed. 570.15195

GVS-002762

RAFAELA PEREIRA

**Modelo logístico para identificar fatores associados e predição da
retinopatia da prematuridade.**

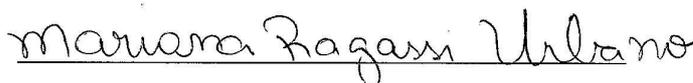
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioestatística do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Bioestatística.

BANCA EXAMINADORA



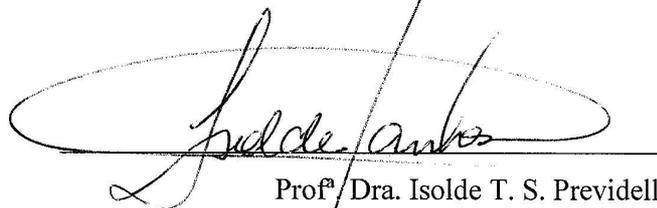
Prof.^a Dr.^a Taqueco Teruya Uchimura

Universidade Estadual de Maringá - UEM



Prof.^a Dr.^a Mariana Ragassi Urbano

Universidade Estadual de Londrina - UEL



Prof.^a Dra. Isolde T. S. Previdelli

Universidade Estadual de Maringá - UEM

Maringá, 18 de abril de 2016.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por tudo que tens feito em minha vida. Por me dar a oportunidade de ser uma pessoa melhor a cada dia.

Agradeço aos meus pais, Ednair e Adelmo, e aos meus irmãos Lolana, Augusto e Fernando pelo apoio e por acreditarem que eu era capaz. Vocês são o meu alicerce!

Agradeço ao meu namorado, André, pelos momentos de aprendizado juntos, pelo amor e companheirismo.

Ao Programa de Pós-graduação em Bioestatística da Universidade Estadual de Maringá (UEM) pelo conhecimento adquirido.

As professoras Dra Rosangela Getirana Santana, Dra Taqueco Teruya Uchimura, Dra Darci Aparecida Martins Corrêa e Dra Isolde Terezinha Previdelli pelas revisões, sugestões e ajudas importantes para finalização deste trabalho.

As amigadas construídas no caminho, em especial a Marina, Marcos, Matheus, Guilherme, Emerson e Sérgio. E a todos os amigos que, longe ou perto, fizeram parte dessa história.

Agradeço também a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior (CAPES) pelo incentivo financeiro.

Lista de Figuras

Figura 1-Exame do fundo do olho	2
Figura 2-Teste do reflexo vermelho com alteração no olho esquerdo.....	4
Figura 3-QQ-plot para resíduo <i>deviance</i>	30
Figura 4-Predito versus resíduo <i>deviance</i>	30
Figura 5-Index plots.....	32
Figura 6-Curva <i>ROC</i> e <i>TG-ROC</i>	33

Lista de tabelas

Tabela 1-Relação entre diagnóstico da ROP e variáveis associadas. Maringá-PR, 2006-2015.	22
Tabela 2-Categorização da idade gestacional e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.	23
Tabela 3-Categorização do peso ao nascer e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.	24
Tabela 4-Categorização do escore Apgar no 1º minuto e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.	25
Tabela 5-Categorização do escore Apgar no 5º minuto e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.	25
Tabela 6-Categorização dos dias totais de internação e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.	26
Tabela 7-Categorização da estatura e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.	26
Tabela 8-Modelo logístico múltiplo das variáveis que apresentaram associação com a ROP. Maringá, 2006-2015.	27
Tabela 9-Contribuição das variáveis preditoras na <i>deviance</i> - Modelo 1.	27
Tabela 10-Contribuição das variáveis preditoras na <i>deviance</i> - Modelo 2.	28
Tabela 11-Contribuição das variáveis preditoras na <i>deviance</i> - Modelo 3.	28
Tabela 12-Contribuição das variáveis preditoras na <i>deviance</i> - Modelo 4.	28
Tabela 13-Modelo Logístico para a ROP em RN do método Mãe Canguru. Maringá-PR, 2006-2015.	29
Tabela 14-Estimativa da probabilidade de ter ROP.	29

Sumário

1. Introdução	1
2. Fundamentação teórica.....	7
2.1. Modelo de regressão logística	7
2.2. Estimação dos parâmetros.....	8
2.3 <i>Odds ratio</i> (razão de chance)	10
2.4 Teste da razão de verossimilhança (teste RV).....	11
2.4 <i>Type 1</i> e <i>Type 3</i>	11
2.5 Teste de Hosmer e Lemeshow	12
2.6 <i>Deviance</i>	13
2.7 Estatística de Pearson	13
2.8 Análise de resíduos.....	14
2.9 Curva <i>ROC</i> e <i>TG-ROC</i>	16
3. Métodos.....	17
3.1. Tipo de estudo e população	17
3.2. Variável resposta e variáveis preditoras	19
3.3. Análise dos dados.....	19
3.4 Critérios éticos	20
4. Resultados	21
5. Discussão.....	33
6. Conclusão	36
Referências	38
Anexo A-Modelo da ficha do ambulatório Canguru	41
Anexo B-Parecer COPEP.....	44
Anexo C-Autorização COREA.....	47
Anexo D-Dispensa do TCLE	48
Anexo E-Formulário de exame para ROP	49

Resumo

A retinopatia da prematuridade é uma doença multifatorial que afeta a retina dos recém-nascidos prematuros. É uma das principais causas de cegueira infantil no mundo. O objetivo deste trabalho foi de ajustar um modelo logístico para identificar os fatores associados e para predição do diagnóstico da retinopatia da prematuridade. Trata-se de estudo transversal retrospectivo dos recém-nascidos admitidos no Programa Método Mãe Canguru do Hospital Universitário de Maringá-PR no período de janeiro de 2006 a novembro de 2015. A variável resposta foi o diagnóstico da retinopatia classificada como ausente ou presente no recém-nascido. Foi realizada a análise univariada com as variáveis preditoras e feita a categorização por meio do teste da razão de verossimilhança. Para o modelo logístico múltiplo foi verificado a qualidade do ajuste pelo teste de Hosmer e Lemeshow, *deviance* e estatística de Pearson e para avaliar as hipóteses do modelo foi realizado a análise de resíduos e de diagnóstico. A curva ROC foi construída para avaliar a capacidade de predição do modelo. No estudo foram incluídos 324 recém-nascidos admitidos no Programa Método Mãe Canguru, 33 (10,18%) crianças apresentaram retinopatia. As variáveis preditoras que se apresentaram como fatores de risco para a retinopatia pelo modelo logístico múltiplo foram a idade gestacional ≤ 30 semanas (OR=3,6), peso ao nascer ≤ 1250 gramas (OR=5,14) e escore Apgar no 1º minuto < 7 (OR=2,57). O teste de Hosmer e Lemeshow e a estatística de Pearson mostraram evidências de que o modelo está bem ajustado aos dados, já a *deviance* sobre os graus de liberdade apontou indícios de subdispersão. Na análise de diagnósticos, por meio da observação do gráfico do predito versus resíduos *deviance*, a função de variância mostrou-se inadequada. A capacidade de discriminação do modelo dada pela área da curva ROC foi de 0,8395 e a probabilidade ótima que diagnostica os recém-nascidos com retinopatia foi de 0,078 com sensibilidade de 0,75 e especificidade de 0,79. Concluiu-se que, o modelo pode ser usado para predição da retinopatia uma vez que apresenta uma discriminação considerável. Recém-nascidos que apresentarem uma probabilidade maior que 0,078 através do modelo logístico necessitam de maior atenção dos retinólogos e neonatologistas durante os programas de triagem para a prevenção da cegueira causada pela retinopatia.

Palavras-chave: Fatores associados, modelo logístico, retinopatia da prematuridade.

Abstract

Retinopathy of prematurity is a multifactorial disease that affects the retina of premature infants. It is a major cause of blindness in children in the world. The objective was to set a logistic model to identify associated factors and to assist in predicting the diagnosis of retinopathy of prematurity. We conducted a retrospective cross-sectional study of admitted newborns in the program "Mãe Canguru" of the University Hospital of Maringá-PR from January 2006 to November 2015. The response variable was the diagnosis of retinopathy classified as absent or present in the newborn. Univariate analysis with the predictor variables and the categorization made by the likelihood ratio test was performed. For the multiple logistic model was verified the quality of the adjustment by Hosmer and Lemeshow test, deviance and Pearson statistics and to assess the assumptions of the model was carried out the residuals analysis and diagnosis. The ROC curve was constructed to evaluate the predictive ability of the model. In the study included 324 newborns admitted in the program "Mãe Canguru", 33 (10.18%) children had retinopathy. The variables that were presented as risk factors for retinopathy multiple logistic regression were gestational age ≤ 30 weeks (OR = 3.6), birth weight ≤ 1250 grams (OR = 5.14) and Apgar score at 1 minute <7 (OR = 2.57). The Hosmer and Lemeshow test and Pearson's statistics showed evidence that the model is well fitted to the data, since the deviance of the degrees of freedom pointed underdispersion evidence. In the analysis diagnosis through observation graph of predicted vs. deviance waste variance function proved inadequate. The model discrimination ability given by the area under the ROC curve was 0.8395, and the probability of the point diagnosing infants with retinopathy and newborns without retinopathy was 0.078 with sensitivity of 0.75 and specificity of 0.79. In conclusion, the model can be used to assist in the prediction of retinopathy of prematurity predict since it presents considerable precision. Newborns that are experiencing more likely than 0.078 by logistic model require greater attention from retina specialist and neonatologists during the screening programs for the prevention of blindness caused by retinopathy.

Keywords: Associated factors, logistic model, retinopathy of prematurity.

1. Introdução

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa que afeta a retina dos bebês que nascem prematuramente. O desenvolvimento da doença pode levar a destruição da estrutura do globo ocular e conseqüentemente a cegueira total e irreversível (COSTA et al.,2013;TOMÉ et al.,2011)

Segundo Fortes Filho (2006), a prematuridade extrema, o uso da oxigenoterapia em alta concentração por longo período e o estado físico geral debilitado da criança, são os fatores de risco considerados importantes para o surgimento da ROP.

A Retinopatia da Prematuridade se apresenta como a segunda maior causa de cegueira infantil do Brasil e uma das principais causas no mundo (GRAZIANO; LEONE, 2005). Estima-se que no Brasil, a cada ano cerca de 1.500 crianças nascidas pré-termo e de baixo peso estão expostas ao risco de desenvolver a ROP na sua forma mais grave e que 500 novos casos de cegueira pela ROP ocorram a cada ano (GRAZIANO; LEONE, 2005).

A ROP foi descrita pela primeira vez por Terry, em 1942, quando houve uso excessivo da oxigenoterapia, e como consequência houve uma epidemia com aumento da incidência de cegueira nos bebês prematuros, denominada por Terry de Fibroplasia retrorenal, acreditando que fosse decorrente do crescimento do tecido conectivo embrionário atrás do cristalino (BEANI; SEGRE, 2003). Em 1951, Helth definiu como retinopatia da prematuridade todas as fases das alterações da retina em prematuros (BEANI; SEGRE, 2003).

Em 1984 foi criado um Comitê de oftalmologistas de 11 países que tinham como objetivo elaborar uma classificação universal, e por meio deste estudo multicêntrico, a classificação internacional da ROP incorporou a localização da lesão pelas zonas da retina envolvida, de acordo com as horas do relógio e, finalmente, os vários estágios da doença, de acordo com o grau das lesões vasculares estudadas (BEANI; SEGRE, 2003).

O Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO), a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica (SBOP) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) preconizam o exame oftalmológico de Fundo de Olho (FO) para recém-nascidos prematuros com peso ≤ 1.500 gramas e idade gestacional ≤ 32 semanas, e também segundo as diretrizes publicadas em 2007, todos os bebês nascidos com mais de 1.500 gramas, e que desenvolveram outras comorbidades relacionadas com o nascimento prematuro, tais como a sepse, hemorragia intraventricular, displasia bronco-pulmonar entre outras (ZIN et al., 2007). A figura 1 mostra a realização do exame FO no recém-nascido, o primeiro exame deve ser realizado entre a quarta e a sexta semana de vida, e os exames subsequentes, a cada uma ou duas semanas, conforme o diagnóstico do exame anterior (LERMANN et al., 2006; BRASIL, 2011)

Figura 1- Exame do fundo do olho



Fonte: www.objnursing.uff.br

É muito importante detectar a ROP até o estágio 3, considerada doença limiar. A significância clínica da doença limiar é que se o prematuro não for tratado nesse momento terá chance de desenvolver complicações e resultados anatômicos e funcionais importantes em 50 % dos casos (CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011).

Uma das maneiras para detecção de alterações visuais em recém-nascidos (RN) é o teste do reflexo vermelho (Figura 2) realizado com auxílio de um oftalmoscópio direto. Quando a luz emitida por este aparelho estiver diretamente alinhada ao longo do eixo visual de uma pupila dilatada no seu espaço aparecerá como um brilho homogêneo de cor vermelho-alaranjado, denominado reflexo vermelho decorrente da cor do fundo do olho, observado através do meio ocular, aquoso e córneo (LIMA, 1999; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002). Este teste é de extrema importância a partir do período neonatal, pois muitas crianças podem ao nascer apresentar opacidades (leucocoria), como por exemplo, as decorrentes da catarata congênita, que pode passar despercebida pela equipe de profissionais de saúde e prestadores de cuidado. Contribui também para o rastreamento de alterações no fundo do olho (segmento posterior e opacidades) no eixo visual, e deveria ser parte dos cuidados de rotina ao RN (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003).

Figura 2- Teste do reflexo vermelho com alteração no olho esquerdo.



Fonte: cuidandofamilia.blogspot.com.br

Esse teste deve ser realizado pelo próprio pediatra, no berçário ou na sala de parto, que encaminhará ao oftalmologista em caso de qualquer alteração ou quando houver um resultado duvidoso para a realização do exame de Fundo de Olho (FO). A oftalmoscopia é importante, pois pode indicar a presença de tumores como a retinoblastoma, infecções como a toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e sífilis, além de doenças como a retinopatia da prematuridade, doença relacionada à formação dos vasos da retina que podem levar à cegueira (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002).

Segundo Costa et al.(2013), os fatores de risco mais consistentes para o surgimento da ROP são o peso ao nascer $\leq 1.500\text{g}$, a idade gestacional ≤ 32 semanas e a oxigenoterapia em alta concentração por longo período de tempo. Entre os fatores menos consistentes estão a falta de vitamina E, exposição a luz intensa e sepse.

O escore Apgar é um método de avaliação sistemático do recém-nascido efetuado logo após o parto, que avalia as condições fisiológicas e a capacidade de resposta, sendo utilizada também para identificar aqueles que necessitam de reanimação ou cuidados especiais (LOTH et al., 2001). O teste é usualmente realizado no primeiro e no quinto minuto de vida, logo após o

nascimento completo (excluindo o cordão umbilical e placenta) e desobstrução das vias aéreas superiores. O exame avalia cinco aspectos do neonato como a frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e coloração da pele, e para cada um dos cinco itens é atribuída uma nota de 0 a 2, somando-se o escore de cada item para a obtenção de um resultado de no máximo 10 pontos (LOFT et al. 2001). O somatório da pontuação de no mínimo de zero e no máximo de dez, classificando o recém-nascido como sem asfixia (escore Apgar 8 a 10), com asfixia leve (5 a 7), com asfixia moderada (3 a 4) e com asfixia grave (0 a 2) (BRASIL, 2011).

O escore Apgar no primeiro minuto, geralmente correlaciona-se com o pH do cordão umbilical e traduz uma asfixia intraparto. RN com apagar de 0-4 apresenta menores quantidades de oxigênio e maiores quantidades de pCO_2 , ou $PaCO_2$, que corresponde a pressão parcial de CO_2 (gás carbônico) no sangue arterial e exprime a eficácia da ventilação alveolar. O escore Apgar de quinto minuto correlaciona-se melhor com as eventuais sequelas neurológicas. O escore deve ser repetido a cada 5 minutos até que atinja uma nota maior ou igual a 7. O escore Apgar menor que 7 é considerado indicativo de asfixia perinatal pelos pediatras, sendo este ponto racional para a escolha deste valor de Apgar para determinar sofrimento fetal ou não (CICARELLI et al., 2007).

O Programa Método Mãe Canguru de Maringá-PR, foi implantado em 2004 considerando os riscos que as crianças prematuras estavam expostas. Muitos estudos consideram o ponto de corte para o risco da ROP de peso ao nascer $\leq 1500g$ ou idade gestacional ≤ 32 semanas, outros consideram que com este ponto de corte ocorrem muitos falsos negativos, ou seja, a criança deixa

de ser de risco e não recebe a devida assistência. Assim, neste estudo utilizaram-se os dados dos RNs admitidos do Programa Método Mãe Canguru, e uma vez que não havia um critério de *screening* definido na literatura, o presente estudo se propôs a analisar esse banco de dados, verificar a prevalência, propor pontos de corte para as variáveis preditoras, identificar os fatores de risco associados e ajustar um modelo logístico múltiplo para a predição quanto ao diagnóstico da ROP no RN.

A metodologia de modelo logístico, segundo Hosmer e Lemeshow (2000) teve origem em pesquisas epidemiológicas e atualmente já é empregado em diversos outros campos, é um dos principais métodos utilizado para prever ou explicar a ocorrência de determinados fenômenos quando a variável resposta é binária. Paula (2010) comenta que o amplo uso de modelos de regressão logística se deve pela facilidade de interpretação dos parâmetros, e também pela possibilidade do uso desse tipo de metodologia em análise discriminante.

Entre os trabalhos com uso do modelo logístico múltiplo para os fatores de risco da retinopatia da prematuridade, encontra-se o de Hakeem et al.(2012) com 172 recém nascidos prematuros e de baixo peso em um hospital universitário no Egito, apresentando uma prevalência de 19,2% da ROP, as variáveis idade gestacional, sepse, oxigenoterapia e transfusão sanguínea mostraram-se relacionadas com a ROP.

O estudo de Fortes Filho et al.(2009) realizado com 450 recém nascidos prematuros ou de baixo peso com uma prevalência de 24,2% da ROP, revelou que os fatores estatisticamente significantes no modelo logístico múltiplo foram

a idade gestacional, ganho ponderal, uso de oxigenoterapia em ventilação mecânica e a necessidade de transfusão sanguínea.

O estudo de Kavurt et al.(2014) incluiu 495 recém-nascidos prematuros com idade gestacional ≤ 32 semanas e peso ao nascer ≤ 1500 gramas, apresentando uma prevalência de 28,2% da ROP e os fatores associados pelo modelo logístico múltiplo foram a sepse e idade gestacional, com risco maior para RNs considerados pequenos para idade gestacional.

2. Fundamentação teórica

2.1. Modelo de regressão logística

Neste estudo a variável binária de interesse é a retinopatia da prematuridade (ROP), definida da seguinte forma:

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{se o RN tem o diagnóstico da ROP} \\ 0, & \text{se o RN não tem o diagnóstico da ROP} \end{cases} \quad (1)$$

Sendo que Z segue a distribuição de Bernoulli, com parâmetro π , este parâmetro representa a probabilidade do RN ter ROP.

Considerando Y_i uma variável aleatória que é a soma de n_i , $i = 1, \dots, k$, variáveis aleatórias com distribuição de Bernoulli para as quais a probabilidade é a mesma, Y_i segue a distribuição binomial (n_i, π_i) . Neste caso, a variável Y_i representa o número de RNs diagnosticados com ROP, com probabilidade π_i , em n_i eventos e k representa o número de grupos formados.

Os modelos lineares generalizados (MLG) envolvem três passos: definição da distribuição pertencente a família exponencial (que determina a função de variância), escolha da função de ligação e a definição da matriz modelo.

Neste caso, para a variável aleatória Y_i com distribuição binomial (n_i, π_i) a função densidade na forma da família exponencial de probabilidade é dada por (DEMÉTRIO, 2001)

$$f(y_i; \theta_i, \phi) = \exp\left\{\frac{1}{\phi} [y_i \theta_i - n_i \ln(1 + e^{\theta_i})] + \ln \binom{n_i}{y_i}\right\}, \quad (3)$$

onde θ_i é chamado de parâmetro canônico e ϕ é chamado de parâmetro de dispersão que para o caso da binomial $\theta_i = \ln\left(\frac{\pi_i}{1-\pi_i}\right)$ e ϕ é igual um.

Considerando um conjunto de variáveis aleatórias Y_1, Y_2, \dots, Y_k onde cada uma representa o número de RN que apresentaram ROP em n_i eventos, há um conjunto de variáveis preditoras como peso, IG, entre outros, que podem estar associados a ROP, essa associação pode ser descrita pelo seguinte equação matemática, chamada de modelo logístico linear:

$$\text{logit}(\boldsymbol{\pi}) = \boldsymbol{\eta} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \quad (4)$$

sendo $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_k)^T$, a matriz modelo que contém nas colunas as variáveis preditoras, e seus elementos x_i são vetores com p elementos, $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)^T$ é o vetor de parâmetros a serem estimados, que quantifica o efeito das respectivas variáveis em relação a probabilidade de obter a ROP e $\text{logit}(\cdot)$ é chamada de função de ligação canônica que relaciona a probabilidade π_i de um RN ter ROP com a soma linear dos efeitos das variáveis preditoras observadas $\eta_i = x_i \boldsymbol{\beta}$ (DEMÉTRIO, 2001).

A função de variância para uma variável aleatória com distribuição Binomial é $V(\pi) = \frac{1}{n_i} \pi_i (n_i - \pi_i)$ (DEMÉTRIO, 2001).

2.2. Estimação dos parâmetros

O vetor de parâmetros $\boldsymbol{\beta}$ é o único valor desconhecido na equação (4) e para obtenção da sua estimativa, $\hat{\boldsymbol{\beta}}$, usou-se o método de máxima

verossimilhança, que consiste em maximizar a função de verossimilhança ou, equivalentemente, maximizar o logaritmo neperiano da função de verossimilhança que neste estudo será referido como logverossimilhança.

A logverossimilhança para um conjunto de observações independentes y_1, y_2, \dots, y_k é dado pela soma das contribuições individuais, isto é, (DEMÉTRIO, 2001)

$$l(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{y}) = \sum_{i=1}^k l(\theta_i, y_i) = \sum_{i=1}^k y_i \theta_i - n_i \ln(1 + e^{\theta_i}) + \ln \binom{n_i}{y_i}. \quad (5)$$

Neste caso, $\theta_i = \ln \left(\frac{\pi_i}{1-\pi_i} \right) = \mathbf{x}_i \boldsymbol{\beta}$. Para maximizar a função (5) basta derivar a logverossimilhança em relação a $\boldsymbol{\beta}$ e igualar a zero. A derivada da logverossimilhança é chamada de função escore e é denotada por U , assim o objetivo é encontrar a solução para

$$U(\boldsymbol{\beta}_j) = \sum_{i=1}^N \frac{\partial l_i}{\partial \theta_i} \frac{\partial \theta_i}{\partial \pi_i} \frac{\partial \pi_i}{\partial \beta_j} = 0 \quad j = 1, \dots, p, \quad (6)$$

em que $l_i = l(\theta_i)$ e p é o número total de parâmetros. Substituindo pelas derivadas tem-se

$$\sum_{i=1}^k y_i (1 + \exp(\mathbf{x}_i \hat{\boldsymbol{\beta}})) - \sum_{i=1}^k n_i \exp(\mathbf{x}_i \hat{\boldsymbol{\beta}}) = 0 \quad (7)$$

$$\sum_{i=1}^k y_i x_{ij} (1 + \exp(\mathbf{x}_i \hat{\boldsymbol{\beta}})) - \sum_{i=1}^k n_i x_{ij} \exp(\mathbf{x}_i \hat{\boldsymbol{\beta}}) = 0, \quad j = 1, \dots, p. \quad (8)$$

Essas equações não são lineares nos parâmetros e para resolvê-las recorre-se a métodos numéricos. O método utilizado em MLG é o método Score de Fisher, que é semelhante ao método de Newton-Raphson, apenas substitui a matriz informação observada pela matriz informação esperada. O processo iterativo do método Score de Fisher é dado por

$$\boldsymbol{\beta}^{(m+1)} = \boldsymbol{\beta}^{(m)} + [-\mathbf{K}^{(m)}]^{-1} \mathbf{U}(\boldsymbol{\beta}^{(m)}), \quad m = 0, 1, \dots, \quad (9)$$

em que $\mathbf{U}(\boldsymbol{\beta}^{(m)})$ é a matriz com as derivadas de primeira ordem da logverossimilhança (4) em relação aos parâmetros do modelo, e $\mathbf{K}^{(m)}$ é a

matriz de informação esperada, que é dada pelo valor esperado das derivadas parciais de segunda ordem da logverossimilhança, e sua equação é dada por

$$K = X^T W X , \quad (10)$$

W é uma matriz diagonal, e para distribuição binomial com ligação canônica seus elementos são da forma $W_i = V^{-1}(\pi_i)$.

A estimativa de máxima verossimilhança do modelo logístico é obtida pela *procedure* GENMOD do programa SAS 9.4 (SAS/STAT(R), 2016).

2.3 Odds ratio (razão de chance)

Pode-se pensar em quantas vezes aumentam a chance de um RN ter ROP na presença de um único fator observado como, por exemplo, a oxigenoterapia. Essa quantificação é chamada *odds ratio* bruta e pode ser obtida diretamente do modelo linear logístico.

A *odds ratio* bruta do indivíduo i ter ROP dada a presença de um fator observado, X_j , é calculada como:

$$OR = e^{\beta_j}, \quad (11)$$

em que β_j é o parâmetro respectivo ao fator observado X_j .

Denotando por β_l e β_s os limites do intervalo de confiança para β_j , O intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio* é dado por

$$IC(OR, 95\%) = [e^{\beta_l}, e^{\beta_s}]. \quad (12)$$

Assim se o intervalo de confiança da *odds ratio* conter o valor 1 indica que o fator observado não tem influência na chance de um RN ter ROP. Um intervalo de confiança para *odds ratio* em que todos seus elementos são maiores do que 1 indica que a chance do resultado ser ROP é maior, dado a presença do fator observado, e desta forma é chamado de fator de risco.

Finalmente, um intervalo de confiança para *odds ratio* em que todos seus elementos são menores do que 1 indica que a chance de ter ROP é menor, dada a presença do fator observado e é chamado de fator de proteção. A significância estatística da *odds ratio* foi avaliada pelo teste de Wald.

Quando é necessário verificar a contribuição relativa de vários fatores agindo conjuntamente usa-se a *odds ratio* ajustada que é calculada a partir do modelo de regressão logística múltiplo, de forma a controlar a influência de vários fatores sobre a variável dependente.

2.4 Teste da razão de verossimilhança (teste RV)

O teste da razão de verossimilhança foi usado em dois momentos, primeiro para escolha de categorias das variáveis quantitativas e depois para selecionar variáveis no modelo logístico múltiplo.

O teste RV é um teste para comparar modelos encaixados, ou equivalentemente, selecionar variáveis do modelo.

Considerando p o número total de parâmetros do modelo, a hipótese nula é $H_0: \beta_j = 0, j = 1, \dots, p$, versus $H_1: \beta_j \neq 0$, em outras palavras, a hipótese nula diz que o fator j não tem efeito sobre a probabilidade de ter ROP. Sob condições de regularidade, a estatística RV, tem uma distribuição assintótica qui-quadrado com r graus de liberdade. Isto é

$$D = 2[l(\hat{\beta}; \mathbf{y}) - l(\hat{\beta}_*; \mathbf{y})] \sim \chi_r^2, \quad (13)$$

em que r é o número de parâmetros sob restrições, $l(\hat{\beta}; \mathbf{y})$ é o máximo da logverossimilhança sob o espaço paramétrico completo e $l(\hat{\beta}_*; \mathbf{y})$ é o máximo da logverossimilhança sob o espaço paramétrico restrito (MILLAR, 2011).

2.4 Type 1 e Type 3

O *Type 1* e o *Type 3* são duas opções do programa SAS de avaliar a contribuição da variável preditora no modelo.

O *Type 1*, consiste de ajuste sequencial de modelos, começando com o modelo nulo (intercepto apenas) e na sequencia vai acrescentando uma a uma das variáveis predictoras. O teste da razão de verossimilhança é calculado para cada par sucessivo de modelos e apresentado em uma tabela.

O *Type 3* fornece o efeito da variável, por meio do teste da razão de verossimilhança, na presença de todas as outras no modelo (SAS/STAT(R), 2016).

2.5 Teste de Hosmer e Lemeshow

Uma maneira de avaliar a qualidade do ajuste do modelo linear logístico é pelo teste proposto por Hosmer e Lemeshow (1980), com a finalidade de comprovar se o modelo proposto pode explicar bem o que se observa. Para fazer os cálculos, as estimativas $\hat{\pi}_i$ são ordenadas e separadas em aproximadamente 10 grupos (por padrão do programa SAS) e então a estatística \hat{C} é calculada

$$\hat{C} = \sum_{k=1}^g \frac{(O_k - n'_k \bar{\pi}_k)^2}{n'_k \bar{\pi}_k (1 - \bar{\pi}_k)}, \quad (14)$$

em que:

n'_k é o número total de indivíduo no k-ésimo grupo;

$O_k = \sum_{j=1}^{C_k} y_j$ é a soma das respostas observadas do grupo k;

$\bar{\pi}_k = \sum_{j=1}^{C_k} \frac{m_j \hat{\pi}_j}{n_k}$ é a probabilidade média esperada dentro do grupo k de um RN

ter ROP.

O teste segue aproximadamente uma distribuição qui-quadrado com g-2 graus de liberdade (g é o número total de grupos), quando o modelo está

especificado corretamente. Um grande valor de \hat{C} (e um pequeno valor de p) indica a falta de ajuste do modelo (HOSMER; LEMESHOW, 2000).

2.6 Deviance

A *deviance* é uma medida da distância da logverossimilhança do modelo saturado (com n parâmetros) e do modelo sob investigação (com p parâmetros) avaliado na estimativa de máxima verossimilhança $\hat{\beta}$. Para o modelo binomial a *deviance* é dada por (Paula, 2010)

$$D(\hat{y}; \hat{\pi}) = 2 \sum_{i=1}^k [y_i \log\left(\frac{y_i}{n_i \hat{\pi}_i}\right) + (n_i - y_i) \log\left\{\left(1 - \frac{y_i}{n_i}\right) / (1 - \hat{\pi}_i)\right\}]. \quad (15)$$

Por meio da *deviance* pode-se julgar a qualidade do modelo, um valor observado da *deviance* próximo de (k-p) pode ser uma indicação de que o modelo ajustado aos dados é adequado.

Não é possível obter a *deviance* para um modelo com variável resposta com distribuição de Bernoulli, em vista disso, foi utilizado a opção AGGREGATE do SAS que agrupa as observações que tem valores iguais das variáveis preditoras, considerando-as provenientes da mesma população e tornando-as variáveis aleatórias com distribuição binomial.

2.7 Estatística de Pearson

Outra medida de discrepância de um ajuste de um modelo aos dados observados é a estatística de Pearson generalizada que avalia a qualidade do ajuste, sua expressão para o modelo binomial é

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}, \quad (16)$$

sendo O_i a frequência observada e E_i a frequência esperada. A estatística de Pearson segue uma distribuição assintótica χ_{k-p}^2 (DEMÉTRIO, 2001).

2.8 Análise de resíduos

A análise de resíduos serve para detectar valores *outliers* que possam influenciar no ajuste do modelo. Naturalmente, quanto maior o resíduo, maior é a diferença entre a realidade (dados observados) e os valores preditos pelo modelo ajustado pelo pesquisador. Os resíduos calculados neste trabalho foram os resíduos de Pearson generalizados, os resíduos de Pearson padronizados e o resíduo *deviance* (ou componente do desvio) (SAS/STAT(R), 2016).

O resíduo de Pearson generalizado é definido como

$$rp_i = \frac{y_i - \hat{\pi}_i}{\sqrt{V(\hat{\pi}_i)}}, \quad (17)$$

para padronizar os resíduos de Pearson basta acrescentar $(1 - h_i)$ na raiz do denominador. Denotando por rp^*_i o resíduo de Pearson padronizado tem-se

$$rp^*_i = \frac{y_i - \hat{\pi}_i}{\sqrt{V(\hat{\pi}_i)(1 - h_i)}}. \quad (18)$$

O resíduo *deviance* é dado por

$$rd_i = \pm(y_i - \hat{\pi}_i) \sqrt{2w_i[y_i(\tilde{\theta}_i - \hat{\theta}_i) + n_i \ln(1 + e^{\tilde{\theta}_i}) - n_i \ln(1 + e^{\hat{\theta}_i})]}. \quad (19)$$

Os resíduos foram apresentados por meio de gráficos para verificar a adequabilidade da função densidade de probabilidade. Espera-se que o residual *deviance* tenha distribuição normal, para isto construiu-se o gráfico Q-Q plot junto com o envelope conforme sugerido por Paula (2010).

Para verificar se a função de ligação é adequada, o método utilizado foi adicionar $\hat{\eta}^2$ ao modelo como uma variável preditora extra e examinar a mudança ocorrida na *deviance* o que equivale ao teste da razão de verossimilhança para comparar os modelos. Se ocorrer uma diminuição

significativa há evidência de que a função de ligação é insatisfatória (DEMÉTRIO, 2001).

A adequabilidade da função de variância foi verificada pelo gráfico dos resíduos *deviance* versus os valores ajustados. Caso os pontos estejam dispersos sem uma tendência definida, podemos considerar a função de variância adequada. Geralmente, quando a variância não é adequada o problema é tratado como sobredispersão ou subdispersão (DEMÉTRIO, 2001).

Para avaliar se há superdispersão na regressão logística será observado se a *deviance* (expressão 11) é maior ou menor que os graus de liberdade ($k-p$), em que k é o número de grupos e p é o número de parâmetros do modelo (PAULA, 2010).

Para identificar pontos de alavanca, influentes e aberrantes foram observados as medidas *leverage*, as distâncias de Cook generalizada e os DfBetas (DEMÉTRIO, 2001)

As medidas de alavancagem, h_i (*leverage*), que avaliam a influência dos valores observados y_i sobre os valores ajustados \hat{y}_i , são obtidas pelos valores da diagonal da matriz de projeção aproximada \hat{H} dada por (DEMÉTRIO, 2001)

$$\hat{H} = \hat{W}^{1/2} X (X^T \hat{W} X)^{-1} X^T \hat{W}^{1/2} , \quad (20)$$

em que \hat{W} matriz diagonal com elementos $\hat{W}_i = V^{-1}(\hat{\pi}_i)$ e X é matriz que contém as variáveis preditoras.

Espera-se que as observações distantes do espaço formado pelas variáveis explicativas apresentem valores apreciáveis de h_i . Se $h_i > 2p/n$, sendo p o número de parâmetros no modelo, considera-se a observação i como ponto de alavanca.

Os DFBetas medem a alteração em $\hat{\beta}$ ao se retirar o i -ésimo ponto da análise. É dado por (SAS/STAT(R), 2016).

$$DFbeta_{(i)} = \hat{\beta} - \hat{\beta}_{(i)} \approx (X^T W X)^{-1} X_i^T W_i^{\frac{1}{2}} (1 - h_i)^{-1/2} r p_i . \quad (21)$$

A distância de Cook generalizada é uma medida da influência da observação i sobre todos os valores ajustados. A distância de Cook generalizada pode ser definida como

$$C_i = \frac{r p_i^2}{p} \left[\frac{h_i}{(1-h_i)} \right] , \quad (22)$$

em que

$r p_i$ é o resíduo de Pearson padronizado;

p é o número de parâmetros ajustados no modelo;

h_i é o i -ésimo elemento da diagonal da matriz de projeção H .

2.9 Curva ROC e TG-ROC

Depois de obtido um modelo logístico para ROP e feito a análise dos resíduos é necessário verificar o poder preditivo do modelo bem como sua precisão, ou seja, verificar a capacidade do modelo de discriminar entre aqueles indivíduos que possuem ROP e os que não possuem (HOSMER e LEMESHOW, 2000).

Por meio da curva ROC (*Receiver operating Characteristic*) é possível verificar essa característica do modelo linear logístico, essa curva é obtida pelo gráfico formado pela probabilidade $P(\hat{Y} = 1 | Y = 1)$ (chamado de sensibilidade), ou seja, a probabilidade do modelo de classificar corretamente quem tem diagnóstico ROP, versus $1 - P(\hat{Y} = 0 | Y = 0)$, o termo $P(\hat{Y} = 0 | Y = 0)$ é chamado de especificidade que é a probabilidade do modelo classificar corretamente quem não tem ROP. Por meio da curva ROC e da TG-ROC é

possível escolher um ponto de probabilidade que maximiza a sensibilidade e especificidade e assim todas as estimativas $\hat{\pi}_i$, $i = 1, \dots, n$, maiores que este ponto de probabilidade serão classificadas como RN com ROP, $\hat{Y}_i = 1$, caso contrário serão classificadas como RN sem ROP, $\hat{Y}_i = 0$.

Um dos critérios para avaliar a discriminação do modelo é dada pela área sob a curva que varia de zero a um. Como uma regra geral se a área for igual a 0,5 sugere que não há discriminação, se a área estiver entre 0,7 e 0,8 é considerado uma discriminação aceitável, para uma área entre 0,8 e 0,9 é considerado excelente discriminação e para área maior que 0,9 é considerado uma discriminação excepcional (HOSMER;LEMESHOW, 2000).

3. Métodos

3.1. Tipo de estudo e população

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo no Hospital Universitário de Maringá-PR. A unidade de estudo foram os RNs que participaram do Programa Método Mãe Canguru admitidos no Hospital Universitário de Maringá-PR no período de janeiro de 2006 a novembro de 2015, e que possuíam o registro do exame de Fundo de Olho. Foram admitidos 344 bebês e destes foram excluídos 1 RN que evoluiu a óbito nas primeiras semanas de vida, 2 RNs que foram transferidos para outros hospitais e 17 que não tinham o registro de exame FO, totalizando 324 RNs. Os dados foram coletados das fichas do método mãe canguru (ANEXO A) preenchidas pelos profissionais da saúde e quando necessário dos prontuários dos RNs.

O Método Mãe Canguru (MMC) é um método desenvolvido pelo Ministério da Saúde em 1999 sob a portaria Ministerial nº. 693 de 5/7/2000,

com o objetivo de diminuir a mortalidade infantil no Brasil e propiciar a humanização na assistência ao RN, através do contato pele a pele com a mãe. Este método engloba os RNs que apresentam risco de vida em decorrência da imaturidade de múltiplos sistemas. O método consiste de três etapas, a 1ª é o período em que o RN necessita de internação na UTI Neonatal, na 2ª etapa o RN se encontra estabilizado e permanece em alojamento conjunto com sua mãe, a 3ª etapa consiste no acompanhamento ambulatorial do bebê após a alta hospitalar. O atendimento ambulatorial ofertado ao RN de risco do Hospital Universitário de Maringá tem como proposta, o acompanhamento desses bebês, até atingirem peso ideal de nascimento, ou seja, 3.000 gramas ou quando estiverem estáveis; garantir a continuidade da assistência; avaliar, incentivar, encorajar e apoiar o aleitamento materno; acompanhar o estado vacinal; acompanhar e avaliar o ganho pondero-estatural e o grau de desenvolvimento (ROVERI et al.,2011;LAMY et al.,2005)

Todos os RNs deste estudo fizeram o teste de triagem do reflexo vermelho ou o teste de fundo de olho. Os critérios para a classificação da retinopatia da prematuridade foram utilizados segundo proposto pelo *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited* (2006), definindo a doença de acordo com a gravidade em cinco estágios. A avaliação oftalmológica consistiu na oftalmoscopia indireta sob dilatação pupilar utilizando colírios de tropicamida 0,5% ou ciclopentolato 1% e fenilefrina 2,5%. Uma gota de cada com intervalo de 5 minutos em cada olho e 40 minutos antes do exame. Em caso de uso de blefarostato é necessário instilar cloridrato de proparacaína 0,5% (Conselho Brasileiro de Oftalmologia e Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica, 2007).

3.2. Variável resposta e variáveis preditoras

O diagnóstico da ROP quando presente foi classificado de acordo com a gravidade da alteração causada na retina (estágios da ROP) para verificar a prevalência em cada estágio. Para a variável resposta foi utilizado o diagnóstico da ROP em duas categorias classificadas como presente ou ausente no RN. As variáveis preditoras para estudo foram: idade da mãe (anos), mãe trabalha (1= trabalha, 2= não trabalha), estado civil (1= casada, 2=não casada), pré-natal (1=sim, 2=não), sexo do bebê (1=feminino, 2=masculino), idade gestacional (semanas), tipo de parto (1=normal, 2=cesáreo), uso ou não de oxigenoterapia (1=sim, 2= não), intercorrências na gestação (1=sim, 2=não), peso ao nascer (gramas), estatura ao nascer (centímetros), ganho ponderal (gramas), prematuridade anterior (1=sim, 2=não), escore Apgar no 1º minuto, escore Apgar no 5º minuto, dias totais de internação, renda familiar (salários mínimos).

3.3. Análise dos dados

A análise univariada foi apresentada através da média \pm desvio-padrão bem como a *odds ratio* bruta com intervalo de confiança de 95% e respectivo p-valor. As variáveis preditoras que apresentaram um p-valor menor que 0,2 na análise univariada, conforme sugerido por Hosmer e Lemeshow (2000, p.95), foram consideradas na regressão logística múltipla. As variáveis quantitativas também foram analisadas de forma categórica para serem acrescentadas no modelo logístico múltiplo. Para avaliar o número de categorias iniciais foi utilizada a categorização sugerida por alguns autores, categorias com frequências muito baixas foram unidas e para cada sequência na diminuição de categorias usou-se o teste da razão de verossimilhança e/ou

contrastes. A categorização foi realizada com o intuito de conseguir um ponto de corte de risco para as variáveis associadas a ROP e pela facilidade na interpretação da *odds ratio*, optando-se pelas categorias, consideradas na literatura, como categorias de menor risco para serem as *baselines*. Quando aceito a hipótese de igualdade entre duas categorizações, foi adotada a categorização com menor número de categorias.

O modelo logístico foi construído para avaliar a relação da variável ROP com fatores associados conjuntamente e para predição quanto ao RN ter ROP, para tanto, foram calculados a *odds ratio* ajustada, intervalos de confiança e p-valores.

Para verificar a qualidade do modelo ajustado foi feito o teste de Hosmer e Lemeshow, *deviance* e a estatística de Pearson. Para verificar as hipóteses do modelo foi realizada a análise de resíduos e diagnósticos. Para verificar o poder de predição do modelo foi observada a área sob a curva *ROC* e um ponto de probabilidade foi escolhido para discriminar o RN com ROP e o RN sem ROP.

3.4 Critérios éticos

Para cumprir a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o presente estudo foi aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (COPEP) da Universidade Estadual de Maringá com o Parecer nº 1.194.676/2015 (Anexo B) e com autorização do Hospital Universitário Regional de Maringá (COREA), sob o número 060/2015 (Anexo C). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo D) não foi utilizado visto que os dados eram secundários.

4. Resultados

No período de janeiro de 2006 a novembro de 2015, foram admitidos no Programa Método Mãe Canguru do Hospital Universitário de Maringá-PR 344 bebês, destes foram excluídos 1 RN que evoluiu a óbito nas primeiras semanas de vida, 2 RNs que foram transferidos para outros hospitais da região e 17 que não possuíam o registro do exame do fundo do olho, perfazendo um total de 324 RNs. O projeto Mãe Canguru apresentou um número mínimo de 21 RNs no ano de 2015 e no ano de 2013 o maior número, com 45 RNs de risco. Das crianças inclusas no estudo, 167 (51,54 %) eram do sexo masculino e 157 (48,46%) do sexo feminino. O peso médio ao nascer foi de $1725,67 \pm 542,28$ gramas e a média da idade gestacional foi de $32,58 \pm 3,12$ semanas.

A prevalência da ROP em seus vários estadiamentos evolutivos foi de 10,18% (33 RNs), sendo que 13(39,39%) apresentaram ROP no estágio 1, 10 (30,30%) apresentaram ROP no estágio 2 e 9 (27,27%) ROP no estágio 3, chamada de doença limiar, pois se trata do estágio em que é necessário intervenção cirúrgica para evitar o progresso aos estágios 4 e 5 que ocasionam grande prejuízo visual ou cegueira irreversível e apenas 1(3,03%) RN apresentou ROP no estágio 5.

Na Tabela 1 é apresentada a *odds ratio* e a significância estatística para as variáveis preditoras.

Tabela 1- Relação entre diagnóstico da ROP e variáveis associadas. Maringá-PR, 2006-2015.

Variáveis	Sem ROP	Com ROP	p-valor	OR	IC (95%)
Peso	1787,54±525,33	1181,97±356,5	<,0001	0,997	0,996-0,998
IG	32,98±2,93	29,03±2,45	<,0001	0,624	0,533-0,730
Apgar 1º	6,87±2,29	4,93±2,74	<,0001	0,753	0,657-0,864
Apgar 5º	8,64±1,61	7,25±2,51	0,0001	0,731	0,623-0,857
Idade da mãe	25,75±6,90	25,42±4,93	0,7863	0,993	0,940-1,048
Estatura	41,24±4,09	36,72±4,70	<,0001	0,797	0,724-0,878
DTI	29,46±21,31	63,16±31,27	<,0001	1,047	1,031-1,063
Renda	2,83±1,90	2,86±1,37	0,9353	1,009	0,812-1,254
Sexo fem.	142(48,80%)	15(45,45%)	0,7159	0,874	0,424-1,801
Sexo masc.*	149(51,20%)	18(54,55%)	-	1	-
Fez PN	271(96,10%)	29(93,55%)	0,5039	0,589	0,446-0,503
Não fez PN*	11(3,90%)	2 (6,45%)	-	1	-
Parto normal	95(34,80%)	9(30%)	0,599	0,803	0,354-1,823
Parto cesáreo*	178(65,20%)	21(70%)	-	1	-
Com PA	43(17,27%)	3(13,64%)	0,6646	0,757	0,214-2,670
Sem PA*	206 (82,73%)	19(86,36%)	-	1	-
Mães que trabalham	112(42,91%)	12(40%)	0,7601	0,887	0,410-1,916
Mães que não trabalham*	149(57,09%)	18(60%)	-	1	-
Mãe casada*	131(51,98%)	15(51,72%)	-	1	-
Mãe não casada	121(48,02%)	14 (48,28%)	0,9788	1,010	0,468-2,180

**baseline*. IG: idade gestacional, PA: prematuridade anterior, PN: pré-natal, DTI: Dias totais internado.

Para a população do estudo 154 (47,53%) das crianças utilizaram a oxigenoterapia, e 128 (39,05%) das mães apresentaram intercorrências durante a gestação, tais como a doença hipertensiva específica da gravidez, sangramentos, descolamento precoce da placenta, síndrome de Hellp, embolia pulmonar entre outras. Ressalta-se que as variáveis oxigenoterapia e intercorrências apresentaram grande quantidade de dados faltantes, 133(41,04%) e 144(44,44%) respectivamente e por isso não entraram no estudo.

As variáveis quantitativas como a idade gestacional, peso ao nascer, estatura ao nascer, escore Apgar no 1º e 5º minuto e dias totais de internação

apresentaram p -valor $<0,2$. Variáveis como sexo, tipo de parto e idade da mãe não apresentaram associação com a ROP.

A análise da variável idade gestacional (Tabela 2) foi iniciada com quatro categorias conforme estudo de Fortes Filho et al.,(2010) e Tomé et al.,(2011). A categoria de referência foi $IG>32$. Em relação a *odds ratio*, não houve diferença entre a categoria $30<IG\leq 32$ e a categoria $32<IG$, e desta forma foram agrupadas em uma única categoria, isto é, a variável passou a ter três categorias e esta decisão foi confirmada pelo teste da razão de verossimilhança (p -valor= 0,1703), que avalia quando da junção de categorias se há perda ou não da informação. Além disso, avaliou-se pelo teste de contraste (p -valor=0,058) se a *odds ratio* das categorias $IG\leq 28$ e $28<IG\leq 30$ eram iguais, e após a confirmação estas foram agrupadas. Portanto esta variável ficou constituída de duas categorias com ponto de corte em 30 semanas. RNs com $IG \leq 30$ semanas apresentaram 13 vezes mais chance de apresentar a ROP comparada com crianças nascidas com $IG > 30$ semanas de gestação.

Tabela 2- Categorização da idade gestacional e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.

Categorias	Com ROP	Sem ROP	p-valor	OR	IC 95%
$IG\leq 28$	17	25	$<0,0001$	29,40	9,15-94,47
$28<IG\leq 30$	8	30	0,0001	11,53	3,26-40,70
$30<IG\leq 32$	4	63	0,1619	2,746	0,66-11,30
$IG>32^*$	4	173	-	1	-
$IG\leq 28$	17	25	$<0,0001$	20,06	7,86-51,15
$29<IG\leq 30$	8	30	0,0001	7,867	2,75-22,50
$IG>30^*$	8	236	-	1	-
$IG\leq 30$	25	55	$<0,0001$	13,40	5,74-31,32
$IG>30^*$	8	236	-	1	-

**baseline*. IG: idade gestacional.

A mesma análise foi realizada para a categorização da variável peso ao nascer (Tabela 3) que iniciou com 5 categorias, conforme o estudo de Ghaseminejad e Niknafs, (2011) e Tomé et al. (2011), e reduziu-se a duas categorias com um ponto de corte de 1250 gramas. A *odds ratio* foi de 13,63 para os RNs com peso ao nascer ≤ 1250 gramas comparados aos RNs com peso ao nascer > 1250 gramas.

Tabela 3- Categorização do peso ao nascer e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.

Categorias	Com ROP	Sem ROP	p-valor	OR	IC 95%
PN ≤ 1000	10	18	<,0001	26,65	6,70-05,96
1000 < PN ≤ 1250	13	24	<,0001	25,99	6,89-98,03
1250 < PN ≤ 1500	4	46	0,067	4,173	0,90-19,33
1500 < PN ≤ 1750	3	59	0,28	2,440	0,47-12,43
PN > 1750*	3	144	-	1	-
PN ≤ 1000	10	18	<,0001	18,79	6,12-57,66
1000 < PN ≤ 1250	13	24	<,0001	18,32	6,376-2,67
1250 < PN ≤ 1500	4	46	0,1051	2,942	0,79-10,84
PN > 1500*	6	203	-	1	-
PN ≤ 1000	10	18	<,0001	13,83	5,09-37,54
1000 < PN ≤ 1250	13	24	<,0001	13,48	5,35-34,0
PN > 1250*	10	249	-	1	-
PN ≤ 1250	23	42	<.0001	13,63	6,05-30,68
PN > 1250*	10	249	-	1	-

*baseline. PN: peso ao nascer.

A categorização da variável escore Apgar no 1º minuto (Tabela 4) começou com três categorias, que caracterizam o estado físico da criança como ruim, moderado e bom e foi reduzida para duas categorias. Um RN com escore Apgar no 1º minuto < 7 apresentou 5,64 vezes mais chance de apresentar a ROP comparada com crianças nascidos com escore Apgar do 1º minuto ≥ 7 .

Para esta variável havia o registro de 311 RNs, sendo 32 com ROP e 279 sem ROP.

Tabela 4- Categorização do escore Apgar no 1º minuto e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.

Categorias	Com ROP	Sem ROP	p-valor	OR	IC 95%
Apgar<4	11	29	<,0001	8,09	3,08-21,21
4≤Apgar<7	12	58	0,0014	4,41	1,77-10,99
Apgar≥7*	9	192	-	1	-
Apgar<7	23	87	<,0001	5,64	2,50-12,69
Apgar≥7*	9	192	-	1	-

*Baseline.

A variável escore Apgar no 5º minuto reduziu-se em duas categorias, pois as frequências eram muito baixas para uma quantidade maior de categorias (Tabela 5) observando que 311 crianças tinham o registro desta variável, sendo 32 com ROP e 279 sem ROP.

Tabela 5- Categorização do escore Apgar no 5º minuto e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015.

Categorias	Com ROP	Sem ROP	p-valor	OR	IC 95%
Apgar < 7	8	24	0,0061	3,54	1,43-8,73
7≤Apgar*	24	255	-	1	-

*Baseline.

A análise da variável dias totais de internação iniciou-se com quatro categorias e reduziu-se a três categorias (tabela 6), 298 crianças tinham o registro desta variável, sendo 31 com ROP e 267 sem ROP. Mais da metade dos RNs com diagnóstico de ROP ficaram mais de 60 dias internado. Um RN sem ROP chegou ao máximo de 138 dias internado. Um RN que ficou internado entre 40 e 60 dias apresentou 5,65 vezes mais chance de apresentar a ROP comparada com crianças nascidas com menos de 40 dias, e crianças com mais de 60 dias de internação, 20,17 vezes mais chance de apresentar a ROP.

Tabela 6- Categorização dos dias totais de internação e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015

Categorias	Com ROP	Sem ROP	p-valor	OR	IC 95%
DTI≤40*	7	203	-	1	-
40<DTI≤60	8	41	0,0015	5,65	1,94-16,47
60<DTI≤80	6	13	<,0001	13,38	3,92-45,61
DTI>80	10	10	<,0001	29	9,12-92,12
DTI≤40*	7	203	-	1	-
40<DTI≤60	8	41	0,0015	5,65	1,94-16,47
DTI>60	16	23	<,0001	20,17	7,51-54,15

**Baseline*. DTI: dias totais de internação

E por fim, a análise da variável estatura iniciou-se com 3 categorias e ficou constituída de duas categorias com ponto de corte em 35 centímetros. Um RN com estatura ≤ 35 centímetros apresentou 4,43 vezes mais chance de apresentar a ROP comparada com crianças com estatura >35 centímetros. Acrescentando-se que 28 (8,64%) RNs não tinham o registro da variável estatura (Tabela 7).

Tabela 7- Categorização da estatura e análise univariada. Maringá-PR, 2006-2015

Categorias	Com ROP	Sem ROP	p-valor	OR	IC 95%
EST≤35	8	26	0,0006	6,43	2,23-18,71
35<EST≤40	9	77	0,0754	2,45	0,91-6,60
EST>40*	8	168	-	1	-
EST≤35	8	26	0,0017	4,43	1,74-11,26
EST>35*	17	245	-	1	-

**Baseline*. EST: estatura

No modelo logístico múltiplo foram consideradas todas as variáveis categóricas com significância na análise univariada inferior a 0,20, conforme preconiza Hosmer e Lemeshow (2000). A Tabela 8 mostra as estimativas e seus erros-padrão bem como as *odds ratio*. Nenhuma interação foi acrescentada no modelo. Com as variáveis preditoras idade gestacional, peso ao nascer, escore Apgar no 1° e 5° minuto, estatura e dias totais de internação no modelo os erros-padrão ficaram grandes e para a variável preditora dias totais de internação o erro-padrão foi mais de duas vezes maior que a

estimativa. Cabe ressaltar que neste modelo foram analisadas somente as informações de 255 RNs devido à perda de dados que foi de 21,29%.

Tabela 8-Modelo logístico múltiplo das variáveis que apresentaram associação com a ROP. Maringá, 2006-2015.

Variáveis	Estimativa± Erro-padrão	p-valor	OR	IC 95%
Intercepto	-3,99±0,5	<,0001	-	-
IG≤30 semanas	1,36±0,75	0,0722	3,90	0,88-17,27
IG>30 semanas*	-	-	1	-
Peso≤1250 gramas	2,20±0,88	0,012	9,09	1,62-51,07
Peso>1250 gramas*	-	-	1	-
Apgar 1<7	0,88±0,57	0,1241	2,41	0,78-7,44
Apgar 1≥7*	-	-	1	-
Apgar 5<7	0,75±0,64	0,2391	2,12	0,60-7,48
Apgar 5≥7*	-	-	1	-
Estatura≤35 centímetros	-0,65±0,66	0,3241	0,51	0,14-1,91
Estatura>35 centímetros*	-	-	1	-
DTI≤40*	-	-	1	-
40<DTI ≤60	-0,49±0,93	0,5941	0,60	0,09-3,80
DTI> 60	-0,45±1,07	0,6020	0,63	0,07-5,23

**Baseline*. IG: idade gestacional, DTI: dias totais de internação.

Na análise da *deviance* apresentada na Tabela 9 observou-se que conforme as variáveis preditoras foram sendo adicionadas no modelo a *deviance* decresce. As variáveis *score* Apgar no 5º minuto, estatura e dias totais de internação são as variáveis que não apresentaram uma contribuição significativa no modelo. Dias totais de internação foi a variável que menos contribuiu pela observação da *Type 1*, *Type 3* e pelo teste RV (p -valor =0,862), e, portanto, foi retirada do modelo.

Tabela 9- Contribuição das variáveis preditoras na *deviance*- Modelo 1

Análise <i>Type 1</i>					Análise <i>Type 3</i>	
Variável	<i>Deviance</i>	GL	Qui- quadrado	p-valor	Qui- quadrado	p-valor
Intercepto	161,6043	-	-	-	-	-
Idade gestacional	127,0161	1	34,59	<,0001	3,35	0,0672
Peso ao nascer	119,8802	1	7,14	0,0076	7,23	0,0072
Apgar 1º	116,3271	1	3,55	0,0594	2,40	0,1216
Apgar 5º	114,4299	1	1,90	0,1684	1,36	0,2433
Estatura	113,1943	1	1,24	0,2663	0,99	0,3203
DTI	112,8975	2	0,30	0,8621	0,30	0,8621

Com a retirada da variável dias totais de internação o modelo apresentou ainda 38 (11,72%) dados faltantes. A variável estatura continuou a apresentar pouca contribuição ao modelo (Tabela 10), lembrando que esta é a variável com a maior quantidade de dados faltantes. Após o teste RV (p-valor=0,221) esta variável foi excluída.

Tabela 10- Contribuição das variáveis predictoras na *deviance*- Modelo 2.

Análise <i>Type 1</i>					Análise <i>Type 3</i>	
Variável	<i>Deviance</i>	GL	Qui-quadrado	p-valor	Qui-quadrado	p-valor
Intercepto	169,60	1	-	-	-	-
Idade gestacional	137,61	1	31,99	<,0001	2,61	0,1060
Peso ao nascer	129,02	1	8,59	0,0034	10,18	0,0014
Apgar 1º	124,05	1	4,97	0,0258	3,38	0,0662
Apgar 5º	122,61	1	1,44	0,2296	1,39	0,2384
Estatura	121,11	1	1,50	0,2211	1,50	0,2211

As mesmas observações foram feitas para o modelo sem estatura (Tabela 11) e escore Apgar no 5º minuto pelo teste RV (p-valor=0,987) foi retirada do modelo.

Tabela 11- Contribuição das variáveis predictoras na *deviance* - Modelo 3.

Análise <i>Type 1</i>					Análise <i>Type 3</i>	
Variável	<i>Deviance</i>	GL	Qui-quadrado	p-valor	Qui-quadrado	p-valor
Intercepto	205,96	-	-	-	-	-
Idade gestacional	163,76	1	41,92	<,0001	5,45	0,0195
Peso ao nascer	152,83	1	10,93	0,0009	11,34	0,0008
Apgar 1º	148,44	1	4,39	0,0362	4,06	0,0439
Apgar 5º	148,44	1	0,00	0,9877	0,0	0,9877

E finalmente, o modelo resultante da seleção de variáveis (Tabela 12).

Tabela 12 - Contribuição das variáveis predictoras na *deviance* - Modelo 4.

Análise <i>Type 1</i>					Análise <i>Type 3</i>	
Variável	<i>Deviance</i>	GL	Qui-quadrado	p-valor	Qui-quadrado	p-valor
Intercepto	59,46	-	-	-	-	-
Idade gestacional	17,93	1	41,53	<,0001	5,48	<,0001
Peso ao nascer	7,36	1	10,57	0,0011	10,89	0,0010
Apgar 1º	3,21	1	4,15	0,0417	4,15	0,0417

O modelo proposto contém os fatores idade gestacional, peso ao nascer e escore Apgar no 1º minuto, as estimativas do modelo estão na Tabela 13. As categorias idade gestacional ≤ 30 semanas, peso ao nascer ≤ 1250 gramas e escore Apgar no 1º minuto < 7 são categorias de risco para a ROP.

Tabela 13 - Modelo Logístico para a ROP em RN do método Mãe Canguru. Maringá-PR, 2006-2015.

Variáveis	Estimativa \pm Erro-padrão	p-valor	OR	IC 95%
Intercepto	-3,87 \pm 0,43	<,0001	-	-
IG ≤ 30 semanas	1,28 \pm 0,55	0,0206	3,6	1,21-10,66
IG > 30 semanas	-	-	1	-
Peso ≤ 1250 gramas	1,63 \pm 0,51	0,0013	5,14	1,89-13,97
Peso > 1250 gramas	-	-	1	-
Apgar 1 < 7	0,94 \pm 0,47	0,0445	2,57	1,02-6,49
Apgar 1 ≥ 7	-	-	1	-

IG: idade gestacional.

A Tabela 14 mostra a probabilidade de um RN ter ROP para algumas situações, como apresentar as três características de risco, a probabilidade de ter ROP nesta situação é de 0,4969. Um RN com nenhuma característica de risco tem probabilidade de 0,0202 de ter ROP

Tabela 14- Estimativa da probabilidade de ter ROP.

Idade gestacional	Peso ao nascer	Apgar 1º minuto	$\hat{\pi}$
IG ≤ 30 semanas	Peso ≤ 1250 gramas	Apgar 1 < 7	0,4969
IG ≤ 30 semanas	Peso ≤ 1250 gramas	Apgar 1 ≥ 7	0,2770
IG ≤ 30 semanas	Peso > 1250 gramas	Apgar 1 ≥ 7	0,0693
IG > 30 semanas	Peso > 1250 gramas	Apgar 1 ≥ 7	0,0202

O teste da qualidade do ajuste de Hosmer e Lemeshow evidenciou que o modelo está bem ajustado aos dados observados, a estatística do teste foi de 1,09 em 3 graus de liberdade com p-valor igual a 0,7788, retratando que não há falta de ajuste. A *deviance* sobre os graus de liberdade foi de 0,8, mostrando um ajuste razoável e a estatística de Pearson generalizada também

mostrou indícios da qualidade do ajuste, foi de 2,3340 em 4 graus de liberdade (p-valor = 0,6745).

É necessário verificar a adequabilidade da função de ligação e da função de probabilidade através da análise dos resíduos.

A figura 1 para verificar a normalidade do resíduo *deviance* mostrou que não há evidências de que o modelo esteja mal ajustado, todas as observações estão contidas dentro do envelope. A figura 2 do gráfico do resíduo *deviance* versus o predito para averiguar se a função de variância é adequada, mostra uma tendência linear decrescente, que aponta que a variância decresce com o predito, apresentando assim indícios de subdispersão. Além disso, a *deviance* sobre os graus de liberdade foi de 0,8 (menor que 1), mostrando também uma tendência de subdispersão. Um dos motivos que causa a subdispersão em MLG, segundo Paula (2010) é a correlação entre as réplicas binárias ou variação entre as probabilidades de sucesso de um mesmo grupo.

Pode-se levar em conta outra distribuição para diminuir os efeitos da subdispersão.

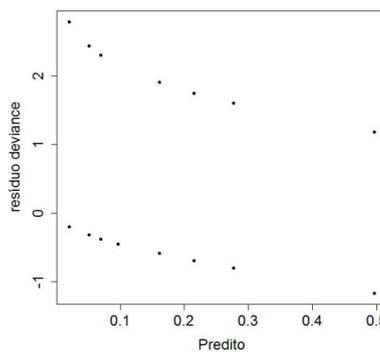
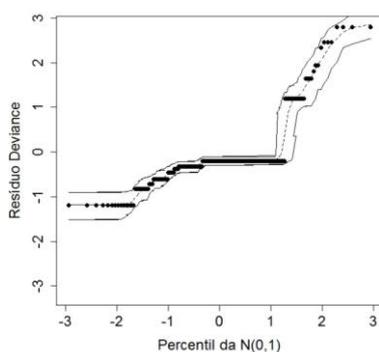


Figura 3-QQ-plot para resíduo *deviance* Figura 4- Predito versus resíduo *deviance*

O teste referido por Demétrio (2001) de acrescentar $\hat{\eta}^2$ ao modelo e comparar com o modelo proposto pelo teste RV mostrou que não houve uma

redução significativa na *deviance*, portanto pode-se dizer que a função de ligação é adequada ao modelo.

Nota-se pela Figura 3, as distâncias de cook onde 10 observações foram marcadas como influentes e no gráfico dos *leverages* cinco observações são consideradas pontos de alavanca. As observações 108 e 307 estão presentes na maioria dos gráficos com valores distantes das demais. A observação 108 é um ponto aberrante, referente a um RN com ROP de grau 1 que apresenta peso maior que 1250 gramas e escore Apgar ≥ 7 contrastando com a tendência do modelo . A observação 307 também é referente a um RN com ROP de grau 1 que apresenta um peso muito baixo de 765 gramas para a idade gestacional de 31 semanas, é um ponto de alavanca que altera o valor dos coeficientes do modelo como mostra os gráficos dos DFBetas para as variáveis idade gestacional, peso ao nascer e escore Apgar no 1º minuto. Como neste estudo, há poucos casos de RNs diagnosticados com ROP a remoção desses indivíduos trará perda de informação para o estudo.

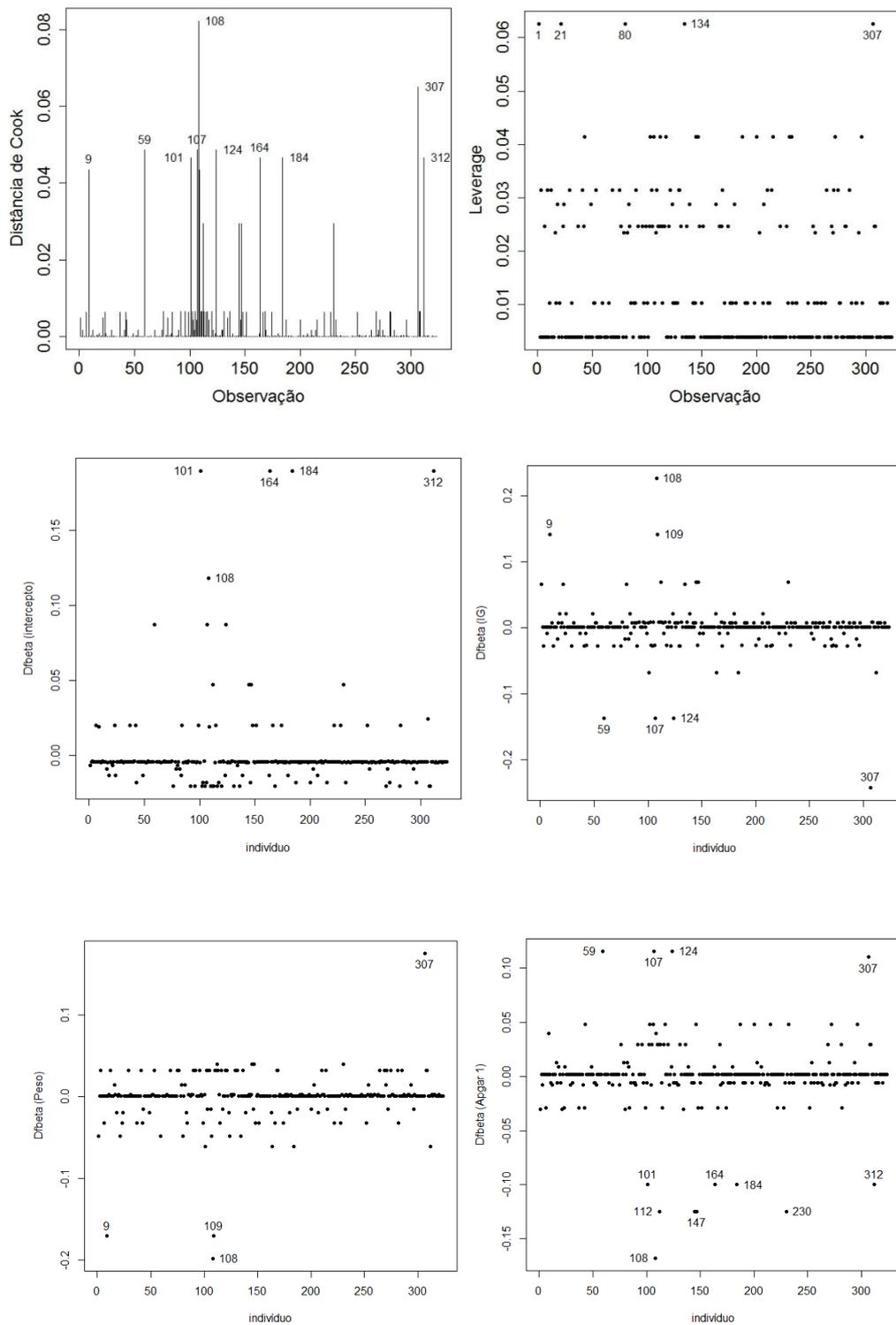


Figura 5-Index plots

Para avaliar a discriminação do modelo proposto construiu-se a curva ROC e a TG-ROC (Figura 4), a área sob a curva ROC apresentou um valor 0,8395 este número representa uma discriminação excelente, segundo Hosmer

e Lemeshow (2000), do modelo entre quem tem ROP e quem não tem ROP. O ponto em que a sensibilidade e especificidade são ótimas, observado pelo gráfico da *TG-ROC*, resulta na sensibilidade de 0,75 e uma especificidade de 0,79, conseguindo classificar corretamente 24 de 32 RNs com ROP e 221 de 279 RNs sem ROP. Este ponto de probabilidade foi de $\hat{\pi} = 0,078$, que indica que se calculado a probabilidade através do modelo logístico para um dado RN com suas medidas de peso ao nascer, idade gestacional e escore Apgar no 1º minuto e este apresentar uma probabilidade maior que 0,078, então será classificado como RN com ROP, caso contrário será classificado como RN sem ROP.

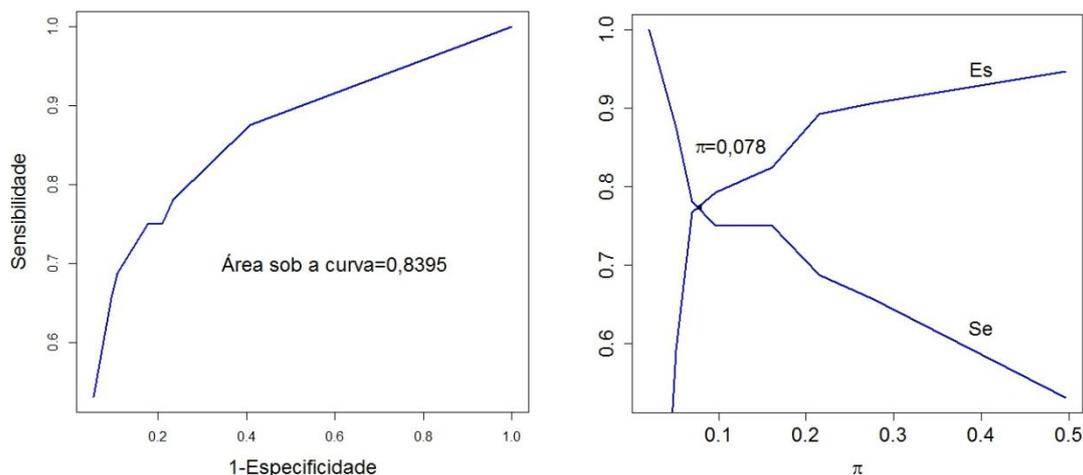


Figura 6 - Curva ROC e TG-ROC

5. Discussão

Neste estudo a prevalência da ROP foi de 10,18%, percentual abaixo do esperado comparado a outros estudos brasileiros como o de Graziano et al.(1994) com 29,9%, Bonotto et al.(2007) com 20%, de Tomé et al.(2011) que foi de 44,6%, de Shisato et al.(2010) foi de 35,71% e o estudo de Schumann (2010) a ROP chegou a atingir mais da metade da população com prevalência de 53,14%. Dentre os estudos citados a grande maioria avalia para o estudo da

ROP os RNs com peso menor ou igual a 1500 gramas e/ ou idade gestacional menor ou igual que 32 semanas.

A proporção do sexo masculino e feminino dentre os que tiveram o diagnóstico de ROP foi de 54,55%(18 RNs) e 45,45%(15 RNs), respectivamente, não apontando diferença entre os grupos na probabilidade de ter ROP, enquanto que no estudo de Sola et al.(2005) o sexo masculino e a raça branca são fatores de risco para retinopatia

A retinopatia é uma doença que está associada a multifatores, por conseguinte, há vários fatores a serem considerados no estudo, sendo que a idade gestacional, peso ao nascer e oxigenoterapia são encontrados com predominância na literatura (GRAZIANO, 1994; MOTTA, 1997; COSTA, 2013). No presente estudo, a análise univariada apontou um p-valor<0,05 para a idade gestacional, peso ao nascer, escore Apgar do 1º e 5º minuto e estatura ao nascer.

Neste estudo a variável oxigenoterapia não apresentou significância estatística, provavelmente pelo fato das informações referentes a oxigenoterapia serem pouco informativas, pois não foi possível obter nos prontuários a concentração de oxigênio utilizada e nem o tempo em que o RN esteve sob oxigenoterapia. Em estudo recente realizado por Tomé et al. (2011), o tempo médio de oxigenoterapia foi estatisticamente significativo entre o grupo com ROP e o grupo sem ROP, apresentando uma média de 31,02 dias para 10,42 dias, respectivamente, evidenciando a associação entre ROP e o uso prolongado de oxigênio. O estudo de Sola et al. (2005) relata a forte relação entre a oxigenoterapia e a ROP, e lembra a necessidade de pesquisas que

falem dos níveis suficientes de oxigênio para cada RN com o intuito de prevenir os casos mais graves.

Um dos pontos a salientar neste estudo é a categorização para as variáveis associadas a ROP. Alguns estudos usam como ponto de corte para peso ao nascer menor ou igual que 1500 gramas e/ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas. Neste estudo houve a preocupação de selecionar os pontos de corte que melhor discriminassem os grupos heterogêneos dentro da população, e homogêneos dentro dos grupos, e tais pontos foram validados através do teste da razão de verossimilhança e/ou contrastes.

O uso do modelo logístico múltiplo em estudos na área de saúde se restringe apenas a avaliar a significância estatística dos fatores associados a ROP. Neste estudo, entretanto, o modelo foi validado pelo teste de Hosmer e Lemeshow e pelo teste da razão de verossimilhança, além da análise de resíduos e diagnósticos. A curva *ROC* expressou a capacidade de predição considerável do modelo que serve como um teste auxiliar para a prevenção da ROP, RNs com probabilidade maior que $\pi = 0,078$ pelo modelo logístico múltiplo devem ser avaliadas com maior rigor. O modelo múltiplo apontou o peso ao nascer, idade gestacional e o escore Apgar no primeiro minuto como fatores associados. O grupo de maior risco foram os RNs com peso ao nascer menor que 1250 gramas e/ou idade gestacional menor ou igual que 30 semanas e/ou escore Apgar no 1º minuto menor que 7.

Assim como neste estudo, escore Apgar no primeiro minuto menor que 7 apresentou-se como um fator de risco para a ROP como no estudo de Bonotto et al.(2007) e Graziano e Leone (2005). No presente estudo observou-se que o grupo com ROP apresentou pontuações mais baixas no Apgar comparado ao

grupo sem ROP. Além disso, Apgar no primeiro minuto continuou a apresentar significância estatística no modelo múltiplo.

Os resultados dos exames com diagnósticos da ROP não estavam registrados em formulários específicos do exame realizado pelo retinólogo, dificultando a obtenção das informações, e os mesmos na maioria das vezes estavam registrados na evolução médica nos prontuários das crianças, evidenciando a inexistência de um protocolo único avaliativo das reais condições de saúde visual das crianças.

Acrescente-se também a não existência de um protocolo a ser seguido para a triagem do RNs com suspeita de ROP, quantas avaliações devem ser realizadas para detectar a doença, quais técnicas são apropriadas e como os resultados devem ser registrados.

6. Conclusão

Foi possível obter um modelo para a predição quanto ao diagnóstico da ROP que pode servir como um teste auxiliar para a prevenção da doença. O grupo de maior risco são os RNs com idade gestacional menor ou igual a 30 semanas e/ou peso ao nascer menor ou igual a 1250 gramas e/ou escore Apgar no 1º minuto menor que 7, que deverão merecer maior atenção dos retinólogos e neonatologistas durante os programas de triagem, destacando que o diagnóstico na fase inicial da doença é fundamental.

Salienta-se também a necessidade de melhorar o registro dos dados dos bebês internados na UTI, para facilitar o uso dos dados e todas as informações necessárias para estudos futuros. A Utilização de um formulário único (Anexo E) para o exame da retinopatia proposto pelo I Workshop de ROP, da

Sociedade Brasileira de Pediatria, Conselho Brasileiro de Oftalmologia e Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica apresentado por Zin et al. (2007), propiciaria a uniformização dos dados para estudos e normas para o tratamento como também a redução dos custos sociais e financeiros do estado.

Estudar os dados do Programa Método Mãe Canguru sob qualquer ponto de vista auxilia o profissional de saúde quanto a informação do perfil dos RNs, e isto reflete em melhorias para a comunidade que necessita do atendimento de qualidade dos hospitais.

Referências

American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. **Pediatrics**, v.108, p. 809-811, 2003.

American Academy of Pediatrics. Red Reflex Examination in Infants. **Pediatrics**, n.5, p. 980-981,2002.

BEANI,J.V.;SEGRE, C. A. M. Retinopatia da prematuridade. *Pedriatria moderna*. **Revista Brasileira de Medicina**, v.39, p. 405-410, 2003.

BONOTTO, L. B.; MOREIRA, A. T. R.; CARVALHO, D. S. Prevalência de retinopatia da prematuridade em prematuros atendidos no período de 1992-1999 em Joinville (SC): avaliação de riscos associados. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. v. 70, n. 1, p. 55–61, 2007.

BRASIL. **Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: Método canguru**. 2. ed. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 2011

CICARELLI, D.D.; SILVA, R.V.; FRERICHS, E.; PAGNOCCA, M.L. Bloqueio combinado para analgesia de parto: A adição de Sulfentanil ao anestésico local influencia o Apgar dos recém-nascidos?. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2007.

CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Retinopatia da Prematuridade**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes. 2007.

CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Retinopatia da Prematuridade**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes. 2011.

COSTA, F. A. S.;GUMIEIRO, D. E. V. B.; SFAIR, L. C.;OLIVEIRA, M. F.;CARDOSO, A.S.;PINTO, A. G. T.;SOUSA, B. A. Retinopatia da prematuridade: uma revisão. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**. v.2,n.1,p. 37-45, 2013

DEMÉTRIO, Clarice Garcia Borges. **Modelos lineares generalizados em experimentação agrônômica**. USP/ESALQ, 2001.

FORTES FILHO,J.B. Retinopatia da prematuridade. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 65, n. 4, p. 246-248, 2006.

FORTES FILHO, J. B.;ECKERT, G. U.;VALIATTI, F. B.; COSTA, M. C.; BONOMO, P. P.; PROCIANOY, R. S. Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 68, n. 1, p. 22-29, 2009.

FORTES FILHO, J.B., ECKERT, G. U.; VALIATTI, F. B.; SANTOS, P.G.B.; COSTA, M.C.; PROCIANOY, R. S. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). **Archive for clinical and experimental Ophthalmology**, v.248, n.6, p. 893-900, 2010.

GHASEMINEJAD, A.; NIKNAFS, P. Distribution of Retinopathy of Prematurity and Its Risk Factors. **Iranian Journal of Pediatrics**, v. 21, n.2, p.209-214, 2011.

GRAZIANO, R. M. Retinopatia da prematuridade: contribuição ao estudo da ocorrência e análise dos fatores de risco. **São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, 1994.

GRAZIANO, R. M.; LEONE, C. R. Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. **Jornal da Pediatria**: Rio de Janeiro, v. 81, n. 1, p. S95–100, 2005.

HAKHEEM, A. A. H. A.; MOHAMED, G. B.; OTHMAN, M. F. Retinopathy of prematurity: a study of incidence and risk factors in NICU of Al-Minya University Hospital in Egypt. **Journal of Clinical Neonatology**, v 1, n. 2, p. 76-81, 2012.

HOSMER, David W.; LEMESHOW, Stanley. Goodness of fit tests for the multiple logistic regression model. **Communications in statistics-Theory and Methods**, v. 9, n. 10, p. 1043-1069, 1980.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons, Inc. **New York**, 2000.

KAVURT, S.; OZCAN, B.; AYDEMIR, O.; BAS, A.Y.; DEMIREL, N. Risk of retinopathy of prematurity in Small for gestational Age premature infants. **Indian Pediatrics**, v.51, p. 804- 806, 2014.

LAMY, Z. C.; GOMES, M. A. S. M.; GIANINI, N.O.M.; HENNIG, M.A.S. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso-Método Canguru: a proposta brasileira. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.10, n.3, p. 659-668, 2005.

LERMANN, V. L.; FILHO, J. B. F.; PROCIANOY, R. S. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. **Jornal da pediatria**, v. 82, n. 1, p. 27–32, 2006.

LIMA, A. J. *Pediatria essencial*. 5ª. **RJ: Atheneu**, 1999.

LOTH, E.; VITTI, C.; NUNES, J.L. A diferença das notas do escore de Apgar entre crianças nascidas de parto normal e parto cesariana. **Arquivos de Ciência da Saúde**, Unipar, 2001

MILLAR, R.B. **Maximum Likelihood Estimation and Inference**: with exemple in R, SAS and ADMB. 2011.

MOTTA, Mário Martins Santos dos. **Retinopatia da prematuridade limiar em crianças submetidas à terapia com surfactante endotraqueal**. 1997. Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina.

PAULA, G. **Modelos de Regressão Com Apoio Computacional**. São Paulo: IME/USP. 2010.

ROVERI, P.F.;CORRÊA, D. A. M.;GONZALES,H. F.;DIANIN, L. C.;BUSATTO, V. Perfil do bebês atendidos no ambulatório canguru. Encontro Internacional de produção científica Cesumar. 2011

SAS/STAT(R). Acesso em : 28/mar/2016. Disponível em:
< <http://support.sas.com/index.html>>.

SCHUMANN, R. F.;BARBOSA, A. D.M.;VALETE, C. O. Incidência e gravidade da retinopatia da prematuridade e sua associação com morbidade e tratamentos instituídos no Hospital Universitário Antonio Pedro, entre 2003 a 2005. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.73, n.1, p. 47-51, 2010.

SHISATO, R. N.;PACCOLA, L.; GONÇALVES, W. A.,BARBOSA,J. C.;MARTINEZ, F. E.;RODRIGUES, M.L.V.;JORGE, R. Frequência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.73, n.1, p. 60-65, 2010.

SOLA, A.;CHOW,L.;ROGIDO,M. Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia: una relación cambiante. **Anais da Pediatria**, v. 62, n.1, p. 48-63, 2005

The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. **Archives of Ophtalmology**,v.123, n.7, p.991-999, 2006

TOMÉ, V. A. V.; VIEIRA, J. F.; OLIVEIRA, L. B. d.; PINTO, R. d. M. C.; ABDALLAH, V.O. S. Study of retinopathy of prematurity in a university hospital. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**. v. 74, n. 4, p. 279-282,2011.

ZIN, A.; FLORÊNCIO, T.; FORTES FILHO, J.B.; NAKANAMI, C.R; GIANINI, N.; GRAZIANO, R.M., MORAES, N. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. v.70, n. 5, p. 875-883, 2007.



Universidade Estadual de Maringá
Hospital Universitário de Maringá
Projeto "Mãe Canguru"

Ficha de primeira consulta de enfermagem

Data de entrada: ___/___/___ N°. do prontuário: _____ Data de alta: ___/___/___

1-Dados de identificação

Nome da criança: _____
Data de nascimento: _____ Idade: _____
Nome da mãe: _____
Idade: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____
Procedência: _____ Estado civil: _____ Religião: _____
Nome de pai: _____
Idade: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____
Há quanto tempo estão juntos: _____ Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Tel: _____

2-História Perinatal

Mãe: G ___ P ___ A ___ espontâneo() provocado()
Utilizava método anticoncepcional? Não () Sim() Qual? _____
Gravidez: planejada() inesperada() tentativa de aborto()
Fez pré-natal? Sim() Não() A partir do ___ mês. Local: _____
Intercorrências na geastação: _____

Recebeu orientação sobre aleitamento materno e preparo das mamas para lactação?
() Sim. Onde: _____ Por qual profissional? _____ () Não
IG: _____ Parto Normal() Cesária() Indicação: _____
Local: _____
Intercorrências pós parto ou cesária: _____
Prematuridade anterior? () Sim () Não. Quantas: _____ IG: _____

3-Dados do bebê

Apgar: _____ Uso de oxigenoterapia: Sim() Não() Qual? _____
Peso: _____ Estatura: _____ PC: _____ PT: _____ CA: _____
Dias totais de internação: _____ Dia alta hospitalar: _____ Peso da alta: _____
Realizou o método canguru? () Sim () Não
O que você sentiu ao realizar esta posição



Universidade Estadual de Maringá
Hospital Universitário de Maringá
Projeto “Mãe Canguru”

4-História familiar e pessoal

Condições de moradia: unifamiliar() coletiva() Casa: própria() alugada() cedida ()

Alvenaria () Madeira () N° de cômodos: _____ N° de pessoas que moram

na casa: _____ Água corrente () poço () bica ()

Renda familiar: _____ N° de pessoas q trabalham: _____

Licença maternidade: sim() não()

Quem cuida da criança: _____ Creche ().

Situação alimentar: AME () Duração das mamadas: _____ Intervalo: _____

AMP (). Seio materno: Quantas vezes? _____ Aleitamento artificial()

Tipo de leite e quantidade: _____

Motivo: _____ A partir de: _____

Eliminações: _____

Sono e repouso: _____

Vacinação: _____ Motivo do atraso: _____

Polivitamínico: _____ Outros medicamentos: _____

Banho de sol: _____ Horário: _____

Lavagem das roupas: _____

Planejamento familiar: _____

Relacionamento familiar: _____

Impressões sobre o entrevistado: _____

Demais anotações:

Realizou teste de fundo de olho SIM () NÃO () Resultado _____

Realizou teste da orelhinha SIM () NÃO () Resultado _____

Realizou teste do pezinho SIM () NÃO () Resultado _____

Realizou ultra-som de crânio SIM () NÃO () Resultado _____

Anexo B – Parecer COPEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Modelo Multinomial para Retinopatia da Prematuridade

Pesquisador: Taqueco Teruya Uchimura

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47305215.1.0000.0104

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Maringá

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.246.612

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa proposto por pesquisador vinculado à Universidade Estadual de Maringá.

Objetivo da Pesquisa:

Conhecer a prevalência da ROP, sua classificação e a presença de fatores de riscos nos RNs internados na UTIN em Maringá e encontrar um modelo com componente aleatório multinomial para os estágios da ROP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Avalia-se que os possíveis riscos a que estarão submetidos os sujeitos da pesquisa serão suportados pelos benefícios apontados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo da pesquisa expõe seus objetivos, hipótese e metodologia de forma clara e direta. Área de estudo Trata-se de um estudo transversal retrospectivo realizado no Hospital Universitário de Maringá, sendo este, o centro de referência no tratamento de doenças que atingem bebês prematuros.7.2 Coleta de dados A unidade de estudo deste trabalho será os bebês pré-termos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário de Maringá. Os dados serão obtidos através das fichas de atendimento do Ambulatório Canguru do período de janeiro de 2004 a dezembro de 2013. Para cumprir a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG
Bairro: Jardim Universitário CEP: 87.020-900
UF: PR Município: MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4444 Fax: (44)3011-4518 E-mail: copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 1.246.612

Saúde, o presente estudo será submetido à aprovação do Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (COPEP) da Universidade Estadual de Maringá e solicitará de autorização do Hospital Universitário Regional de Maringá (COREA). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não será utilizado visto que os dados serão secundários. Após a correção, os dados serão arquivados no Programa Excel e posteriormente analisados. 7.3 Análise estatística As variáveis preditoras do estudo serão: a idade gestacional, uso ou não de oxigenoterapia, dias em oxigenoterapia, peso ao nascer, teste do reflexo vermelho, diagnóstico de retinopatia e a conduta do retinólogo. A variável resposta ordinal será o estágio em que se encontra o paciente. Serão usados modelos lineares generalizados para ajustar o modelo, neste caso a regressão logística multinomial, que permite comparar a relação das variáveis explicativas com a variável resposta em seus vários níveis. A avaliação do modelo será feita pela análise de resíduos. Será usado o software estatístico R 3.0.2 para as análises. Está prevista a participação de 200 indivíduos. A coleta de dados está prevista para iniciar-se em 01/10/2015. O orçamento previsto é de R\$ 1500,00 para itens de custeio discriminados. A pesquisa conta com financiamento próprio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexados ao protocolo da pesquisa, encontramos os seguintes documentos: Folha de rosto, devidamente preenchida e assinada por pesquisador responsável e responsável institucional identificado; Projeto completo da pesquisa; Autorização para realização da pesquisa por parte do COREA-HUM; Solicitação de dispensa de apresentação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, mediante justificativa de que trata-se de pesquisa documental, em que a coleta de dados se efetuará junto a fontes secundárias a serem disponibilizadas pela Hospital Universitário de Maringá. Pendências sanadas.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá é de parecer favorável à aprovação do protocolo de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Face ao exposto e considerando a normativa ética vigente, este Comitê se manifesta pela aprovação do protocolo de pesquisa em tela.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG
Bairro: Jardim Universitário CEP: 87.020-900
UF: PR Município: MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4444 Fax: (44)3011-4518 E-mail: copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 1.246.612

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Retinopatia. ABRIL docx.docx	10/08/2015 08:51:26		Aceito
Folha de Rosto	Comite Etica.pdf	10/08/2015 08:48:04		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	COPEP-DISPENSA TCLE1).pdf	14/07/2015 14:28:53		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Taqueco COREA 001.pdf	14/07/2015 14:29:32		Aceito
Outros	Resposta.doc	25/08/2015 09:30:46	Taqueco Teruya Uchimura	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_505154.pdf	25/08/2015 09:31:17		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MARINGÁ, 28 de Setembro de 2015

Assinado por:
Ricardo Cesar Gardiolo
(Coordenador)

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG
Bairro: Jardim Universitário CEP: 87.020-900
UF: PR Município: MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4444 Fax: (44)3011-4518 E-mail: copep@uem.br

Página 03 de 03

Anexo C- Autorização COREA



PROJETO DE PESQUISA AUTORIZADO COREA/COPEP

Solicitação nº 060/2015 - ATC

Encaminhamos **Rafaela Pereira**

Título da Pesquisa: "**Modelo Multinomial para retinopatia da prematuridade**"

Período: **01/07/05 à 30/12/15**

Orientadora: Taqueco Teruya Uchimura

Setor onde se realizará a pesquisa: Serviço de prontuário do paciente/SPP

Pesquisador que fará coleta de dados nos prontuários: Rafaela Pereira

Maringá, 01 de outubro de 2015.


Prof. Dr. Sérgio Seiji Yamada
Assessor Especial Ensino Pesquisa e Extensão

Observação ao Pesquisador (a) e docente:

Todos os projetos e pesquisas realizados no HUM, servirão como fonte de dados científicos. Solicitamos uma cópia do trabalho em meio digital-CD/DVD a ser entregue na Assessoria de Ensino, Pesquisa e Extensão, Fone: 3011-9172.

Anexo D- Dispensa do TCLE

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE USO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Vimos pela presente solicitar a dispensa do uso de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para a implementação do estudo intitulado “Modelo Multinomial para a Retinopatia da Prematuridade”. A presente solicitação se justifica por tratar-se de pesquisa documental, em que a coleta de dados se efetuará junto a fontes secundárias a serem disponibilizadas pela Hospital Universitário de Maringá (especificar Instituição).

Asseguramos que a referida consulta só será iniciada após a devida autorização de uso dos arquivos pelo responsável administrativo (gestor ou seu representante) da referida instituição, enquanto DEPOSITÁRIO FIEL das informações armazenadas, e mediante aprovação do projeto pelo COPEP/UEM. *

Da mesma forma, nos comprometemos a tratar os dados coletados observando todos os compromissos quanto ao sigilo e confidencialidade das informações pessoais, de modo que nenhum sujeito de pesquisa seja identificado, durante a execução do estudo ou por ocasião da divulgação científica do mesmo.

Informamos que os dados serão utilizados exclusivamente para os fins estabelecidos na presente pesquisa, e após a análise, os registros efetuados para o estudo serão devidamente descartados.

Certos de vossa compreensão,
Atenciosamente,

Em 13 de Julho de 2015

Taqueco Teruya Uchimura
(Nome completo)
Pesquisador Responsável

***A autorização deverá ser obtida previamente à submissão para avaliação ética, devendo ser anexada ao protocolo. Não serão aceitas inclusões de documentos a posteriori.**

Anexo E- Formulário de exame para ROP

Formulário de exame - Retinopatia da prematuridade - Grupo ROP Brasil

Número:

Unidade Neonatal: _____ Cidade: _____

Nome: _____ Endereço: _____

Nome da mãe: _____ Frontuário: _____

Sexo: 1 Masculino 2 Feminino Tel: _____

Alta: 1 Sim 2 Não Referido 1 Sim, de _____ 2 Não

Peso da Nascimento: g Idade Gest: sem dias Tipo de nascimento: 1 Único Múltiplo

Data de Nascimento: dia mês ano APGAR 1m 5m

Dias em oxigênio (qualquer método): dias Dias VM: Dias CPAP: Outro:

N.º Transfusões:

Número	

Sepsis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corticóide antenatal materno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Surfactante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemorragia Intraventricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

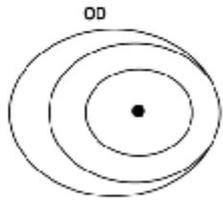
Hemorragia Intraventricular Tipo: I II III IV

Exame 1

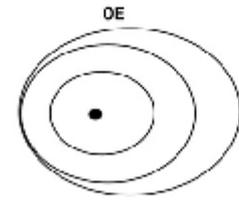
Data: _____

semanas	
OD	OE

OD



OE



Dilatação vasos íris (Sim ou Não) _____

Turvação vítrea (Sim ou Não) _____

Preplus (Sim ou Não) _____

Plus (Sim ou Não) _____

Estágio (0 a 5) _____

Zona (0 a 3) _____

Horas (0 a 12) _____

ROP Tipo 1 (Sim ou Não) _____

ROP Tipo 2 (Sim ou Não) _____

Limiar (sim ou não) _____

Em regressão _____

Regredido _____

Conduta: 1 Alta 2 Seguimento em semanas 3 Tratamento

Examinador: _____ Data do próximo exame: _____

Tratamento e Resultados Finais

Nome _____

Prontuário/Unidade/Cidade: _____

Cilco tratados

- 1 OD
- 2 OE
- 3 AO

--	--	--	--	--

Diagnóstica pré tratamento:

OD

- 1 ROP Tipo 1
- 2 ROP Tipo 2
- 3 Outro, _____

OE

- 1 ROP Tipo 1
- 2 ROP Tipo 2
- 3 Outro, _____

Método - 1o tto

- 1 Laser apenas, número de spots: _____
- 2 Crio apenas
- 3 Laser + crio

- 1 Laser apenas, número de spots: _____
- 2 Crio apenas
- 3 Laser + crio

Data 1o tto

		2
dia	mês	ano

		2
dia	mês	ano

Tratado por: _____

1A VISITA PÓS-OP:

Date

		2
dia	mês	ano

		2
dia	mês	ano

Semanas após tratamento

--	--

--	--

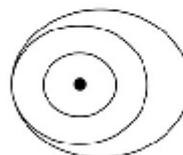
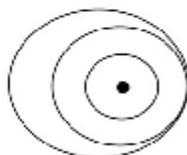
Achados

OD

- 1 Regressão
- 2 Atividade da doença
- 3 Estágio 4a
- 4 Estágio 4b
- 5 Estágio 5
- 6 Ate o catriciais
- 7 Outros _____
- 8 Não compareceu

OE

- 1 Regressão
- 2 Atividade da doença
- 3 Estágio 4a
- 4 Estágio 4b
- 5 Estágio 5
- 6 Ate o catriciais
- 7 Outros _____
- 8 Não compareceu



Necessário mais tto

- 1 Sim
- 2 Não

Data: _____

- 1 Sim
- 2 Não

Data: _____

Data último exame:

		2
dia	mês	ano

Resultado Final :

- 1 Regressão
- 2 Atividade da doença
- 3 Estágio 4a
- 4 Estágio 4b
- 5 Estágio 5
- 6 Ate o catriciais
- 7 Outros _____

- 1 Regressão
- 2 Atividade da doença
- 3 Estágio 4a
- 4 Estágio 4b
- 5 Estágio 5
- 6 Ate o catriciais
- 7 Outros _____

Encaminhado p/ oftalmol:

- 1 Sim
- 2 Não

Onde e dia: _____

Comentários: _____

Examinado por: _____