

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO-AMBIENTE  
DOUTORADO EM SAÚDE E MEIO-AMBIENTE

FATORES PREDITORES DE SIBILÂNCIA EM PREMATUROS NOS  
PRIMEIROS 12 MESES DE VIDA: COORTE PROSPECTIVA DE  
MATERNIDADE DO SUL DO BRASIL

TIAGO NEVES VERAS

ORIENTADOR: PROFESSOR DR JEAN CARL SILVA

JOINVILLE - SC

2021

TIAGO NEVES VERAS

FATORES PREDITORES DE SIBILÂNCIA EM PREMATUROS NOS  
PRIMEIROS 12 MESES DE VIDA: COORTE PROSPECTIVA DE  
MATERNIDADE DO SUL DO BRASIL

Qualificação da Tese de Doutorado apresentada no programa de Pós-graduação em Saúde e Meio ambiente da Universidade da Região de Joinville- Univille- como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor, sob orientação do Professor Dr. Jean Carl Silva

JOINVILLE-SC

2021

## Catalogação na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

V476f Veras, Tiago Neves  
Fatores preditores de sibilância em prematuros nos primeiros 12 meses de vida: coorte prospectiva de maternidade do sul do Brasil / Tiago Neves Veras; orientador Dr. Jean Carl Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2021.

100 f. : il.

Tese (Doutorado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Prematuros – Brasil, Sul. 2. Sons respiratórios. 3. Doenças respiratórias em crianças. I. Silva, Jean Carl (orient.). II. Título.

CDD 618.922


## Termo de Aprovação

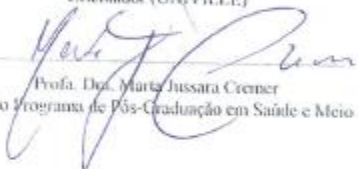
"Avaliação da Morbidade Respiratória em Prematuros nos Primeiros 12 Meses de Vida:  
Coorte Prospectiva da Maternidade Darcy Vargas"

por

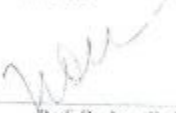
Tiago Neves Veras

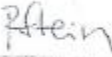
Tese julgada para a obtenção do título de Doutor em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

  
 Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)

  
 Profa. Dra. Marta Jussara Cremer  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

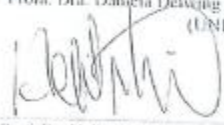
Banca Examinadora:

  
 Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)

  
 Prof. Dr. Renato Feltebom Stein  
(PUCRS)

  
 Prof. Dr. Alfredo Nicodemos da Cruz Santana  
(UESCS)

  
 Profa. Dra. Daniela Belvedug de Lima  
(UNIVILLE)

  
 Prof. Dr. Helbert do Nascimento Lima  
(UNIVILLE)

Joinville, 27 de agosto de 2021

2021

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Professor Doutor Jean Carl Silva**, o qual fomentou e acreditou em nossa proposta desde o início.

Aos gestores da **UNIVILLE**, pelo incentivo à pesquisa

Aos servidores e **equipe multidisciplinar da Maternidade Darcy Vargas**, pela compreensão e colaboração em todas as etapas deste processo

Aos **servidores e equipe multidisciplinar do Hospital Infantil Jeser Amarante Faria**, pela compreensão e colaboração em todas as etapas do seguimento ambulatorial.

Ao Professor **Helbert Lima**, pela inesgotável paciência e contribuição decisiva na conclusão desta pesquisa

À **Coordenação do Programa de Pós-graduação em Saúde e Meio ambiente** pela paciência e presteza burocrática

Ao **Lucas, Caio e Patrícia** pela eterna colaboração!

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	16
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3.1	Histórico.....	17
3.2	Fatores pré-natais associados à prematuridade.....	18
3.3	Fatores do periparto relacionados à prematuridade.....	21
3.4	Fatores relacionados ao pós-parto.....	23
3.5	Infecções virais e morbidade respiratória.....	25
4	MÉTODOS.....	28
4.1	Delineamento.....	28
4.2	Período e locais de condução do estudo.....	28
4.3	Sujeitos do estudo.....	29
4.4	Critérios de inclusão e exclusão.....	30
4.5	Randomização.....	30
4.6	Amostra.....	31
4.7	Coleta de dados.....	29
4.8	Análise estatística.....	32
4.9	Aspectos éticos.....	32
4.10	Riscos e benefício.....	33
4.11	Interdisciplinariedade.....	33
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO (ARTIGO).....	34
6	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	52
	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICES.....	60
	Apêndice A (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) .....	61
	Apêndice B (Questionário de inclusão estudo PEPS) .....	62
	Apêndice C (Questionário de inclusão estudo PEPS UTI Neonatal) .....	63
	Apêndice D (Questionário de inclusão estudo PEPS ambulatorio) .....	64
	ANEXOS.....	65
	Anexo 1 (Parecer Consubstanciado do CEP) .....	65

Anexo 2 (Artigo submetido para publicação – Disciplina Seminário Integrados Avançados) .....	69
Anexo 3 (Artigo publicado linha de pesquisa) .....	77
Anexo 4 (Artigo publicado pelo autor – parceria) .....	82

**LISTA DE SIGLAS**

IG	Idade Gestacional
RNPT	Recém-nascido prematuro
VM	Ventilação mecânica
VMI	Ventilação mecânica invasiva
VMNI	Ventilação não-invasiva
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
DBP	Displasia Broncopulmonar
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTINEO	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
DUM	Data da última menstruação
IGC	Idade Gestacional corrigida
DHEG	Doença Hipertensiva relacionada à gestação
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
APS	Atenção Primária à Saúde
RUPREME	Ruptura Prematura de Membranas
CO <sub>2</sub>	Gás carbônico
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico
CPAP	Pressão continuada nasal
CNAF	Cânula nasal de alto fluxo
ROP	Retinopatia da Prematuridade
SpO <sub>2</sub>	Saturação de oxigênio
PM 2.5	Matéria particulada 2.5
PM 10	Matéria particulada 10
VSR	Vírus Sincicial Respiratória
RV	Rinovírus
RNA	Ácido ribonucléico
HJAF	Hospital Infantil Jeser Amarante Faria
MDV	Maternidade Darcy Vargas
RO	Relatório de prontuário eletrônico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



ITU	Infecção do Trato Urinário
DMG	Diabetes Melitus Gestacional
NPT	Nutrição Parenteral Total
UNIVILLE	Universidade da Região de Joinville
SUS	Sistema Único de Saúde
SPSS	Pacote estatístico para as ciências sociais
DDT	Diclorodifeniltricloroetano

**LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1: Estimativa de nascimentos prematuros de acordo com região e idade gestacional, 2010. Adaptado de *Harrison MS. (Global Burden of Prematurity; 2015)* .....18
- Figura 2: Fatores relacionados à prematuridade. Adaptado de *Hwang S. (Recent advances in bronchopulmonary Dysplasia: pathophysiology, prevention and treatment; 2018)* .....20
- Figura 3: Oportunidades terapêuticas da asma na infância. Adaptado de *Jartti T. (Role of viral infections in the development and exacerbation os asthma in children; 2017)* .....25

**LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO**

Figure 1. Wheezing occurrence curve between premature and non-premature.....	44
Figure 2. Wheezing incidence rate by Gestational age range.....	45

**LISTA DE TABELAS DO ARTIGO**

Table 1. Clinical and demographic characteristics.....	39
Table 2. Maternal characteristics related to Wheezing.....	40
Table 3. Newborn variables related to Wheezing.....	41
Table 4. Neonatal management variables related Wheezing.....	42
Table 5. Outpatient follow-up variables related to wheezing.....	43
Table 6. Predictors for wheezing occurrence.....	46

**1 INTRODUÇÃO**

A prematuridade constitui um desafio de saúde mundial, com incidência anual estimada em 15 milhões de nascimentos com menos de 37 semanas de Idade Gestacional (IG) (HARRISON; GOLDENBERG, 2016; PURISCH; GYAMFI-BANNERMAN, 2017). Além dos impactos na saúde do recém-nascido e seus familiares (ARZUAGA; CUMMINGS, 2019), a morbidade relacionada à prematuridade e suas consequências na primeira infância representam custos econômicos relevantes (FREY; KLEBANOFF, 2016). No Brasil, estima-se que a prevalência de prematuridade situa-se em torno de 14%, com aumento nesta última década (BRUNA; MARIA ANTONIETA DE BARROS LEITE; CRISTINA MARIA GARCIA DE LIMA, 2016; SADOVSKY et al., 2018).

Os cuidados inerentes à gestação e relacionados ao pré-natal, adequada assistência ao parto, prevenção de condições de risco representam um conjunto de estratégias para reduzir a incidência de prematuridade (ARZUAGA; CUMMINGS, 2019; PURISCH; GYAMFI-BANNERMAN, 2017). Nos países em desenvolvimento, a contribuição de eventos anteriores ao parto na ocorrência de bebês prematuros representa enorme desafio em saúde pública. A promoção de acesso quantitativo e qualitativo aos cuidados pré-natais torna-se o ponto inicial nas estratégias globais para redução da prematuridade (HARRISON; GOLDENBERG, 2016)

Os cuidados com o recém-nascido prematuro (RNPT) apresentaram importantes avanços com impacto direto na maior taxa de sobrevivência e na redução da mortalidade neste grupo (COKYAMAN, 2019; OLICKER et al., 2016; SVEDENKRANS et al., 2019), em especial nos primeiros 2 anos de vida. Por outro lado, agravos de saúde no período neonatal tendem a repercutir durante a primeira infância destes pacientes com diferentes desfechos clínicos (MACBEAN et al., 2018; STEURER et al., 2020). O grau de prematuridade, tempo de suporte ventilatório, sepse neonatal precoce são fatores associados com maior morbidade neste grupo de crianças (JONES et al., 2013; ODIBO et al., 2016; PROIETTI et al., 2014). Pacientes prematuros extremos (abaixo de 28 semanas de IG), com peso menor que 1500 gramas tem chance aumentada de necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI), necessidade de oxigênio suplementar e tempo de internação neonatal mais prolongado (ARZUAGA;

CUMMINGS, 2019; GLENN et al., 2020).

A necessidade de fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) acima de 21% no 28º dia de vida ou 36 semanas de idade gestacional corrigida configura a definição de Displasia Broncopulmonar (DBP) (HWANG; REHAN, 2018; SVEDENKRANS et al., 2019). Atualmente, a DBP tem classificação baseada na sua severidade em leve, moderada e grave (COKYAMAN, 2019). Pacientes prematuros com DBP apresentam risco aumentado de desenvolver condições respiratórias na primeira infância, inclusive com repercussão em idade adulta (MACBEAN et al., 2018; PROIETTI et al., 2014). Neste contexto, episódios de pneumonia e sibilância recorrente acometem quase 40% dos prematuros no primeiro ano de vida (ALVAREZ-ALVAREZ et al., 2016; MORATA-ALBA et al., 2019; NASCIMENTO et al., 2017).

As internações respiratórias no primeiro ano de vida representam um dos aspectos mais desafiadores no seguimento dos RNPT. O calibre reduzido da via aérea (HWANG; REHAN, 2018), alterações de complacência e função pulmonar (JONES et al., 2013), condições pro-inflamação na via aérea predispõem incidência aumentada de hospitalizações neste grupo (FICARA et al., 2020; SINDIČIĆ DESSARDO et al., 2019). A utilização de medicações profiláticas, anticorpos monoclonais podem colaborar para reduzir o risco destas intercorrências (BLANKEN et al., 2016; PÉREZ-YARZA et al., 2015), em especial nos pacientes extremamente prematuros, com sibilância recorrente pós-alta e cardiopatas com repercussão hemodinâmica (GARCIA-MARCOS et al., 2015; OLICKER et al., 2016).

A prevalência de sibilância ocasional e recorrente em nosso meio tem se mantido elevada nos últimos anos, especialmente em capitais com maior adensamento populacional (ARANDA et al., 2016, 2018). Proporção importante destas crianças apresenta elevados custos e impactos para o sistema de saúde público com visitas ao hospital e admissões (D'ELIA; MALLOL; SOLÉ, 2019). Em outros estudos em países sul-americanos também foram identificados fatores de risco preveníveis relacionados à sibilância no primeiro ano de vida, tais como sexo masculino, seis episódios gripais no primeiro ano de vida, tabagismo na gestação e pneumonia (SZULMAN et al., 2017).

Ainda em grandes estudos caso-controle, ajustados para fatores da criança e ambientais, foram identificados fenótipos atópicos e não-atópicos relacionados à sibilância. Para o primeiro grupo o tabagismo, resfriados em menores de 3 meses de idade e exposição ao mofo doméstico foram associados; já no grupo de não atópicos a presença de mais de um irmão em casa, parto cesárea e aleitamento materno constituíram fatores protetores (LARENAS-LINNEMANN et al., 2020).

A identificação de fatores de risco para morbidade respiratória, tanto perinatais quanto de seguimento clínico, serve de base para proposição de intervenções mais eficazes neste cenário. A implementação de estratégias dirigidas para os principais agravos relacionados com a morbimortalidade respiratória dos RNPT representa investimento em assistência em saúde perinatal, com impacto significativo a médio e longo prazo (OOSTENBRINK et al., 2006; SADOVSKY et al., 2018). Desta forma, o seguimento ambulatorial prospectivo pode fornecer subsídios relevantes para a compreensão destes fatores e sua influência nos desfechos respiratórios destes pacientes.

No Brasil poucos estudos determinaram seguimentos prospectivos em coortes de bebês prematuros e seus respectivos controles. Nunes demonstrou 26% de internações no primeiro ano de vida por causa respiratória em amostra de 170 crianças com idade gestacional menor que 37 semanas (NUNES; ABDALA; BEGHETTO, 2013). Mello, em coorte de prematuros menores de 34 semanas, demonstrou taxas de 50% de internação no primeiro ano de vida por condições respiratórias (DE MELLO; DUTRA; LOPES, 2004). Em ambos os estudos não havia grupo controle ou seguimento prospectivo.

## **2 OBJETIVOS**

## 2.1 Objetivo geral

Avaliar os fatores perinatais associados à ocorrência de sibilância no primeiro ano de vida em bebês prematuros nascidos numa maternidade terciária do Sul do Brasil

## 2.2 Objetivos específicos

- Verificar o impacto da idade gestacional no desenvolvimento de sibilância e doenças respiratórias comparando com bebês nascidos a termo, através de variáveis quantitativas e cálculo da incidência de sibilância relacionada com a IG.
- Verificar a associação dos cuidados intensivos neonatais com desfechos respiratórios relevantes após a alta, tais como visitas ao pronto-socorro, uso de medicações e internações em UTI pediátricas.
- Analisar os fatores de proteção envolvidos na redução de eventos respiratórios em prematuros no primeiro ano de vida, através de parâmetros estatísticos sobre redução de risco absoluto (RRA).
- Analisar as variáveis de seguimento ambulatorial associadas com a ocorrência de sibilância

## 3 REVISÃO DE LITERATURA



### 3.1 Histórico

A prematuridade representa uma complexa equação, desta forma tanto sua compreensão como manejo devem seguir com várias frentes estratégicas. Alguns fatores estão presentes antes mesmo da concepção do binômio mãe-feto (socioeconômicos) e podem ter potencializados após o parto e na exposição à fatores ambientais (tabagismo, poluição) (CHAWANPAIBOON et al., 2019). É considerada um dos principais agravos na saúde das crianças abaixo de 5 anos, com impactos de saúde e econômicos por toda infância e vida adulta. O Brasil encontra-se entre os dez países com maior número absoluto de partos prematuros, estimado em 340.000 nascimentos/ano (CHAWANPAIBOON et al., 2019). Além dos riscos de maior mortalidade neste grupo, somam-se condições de morbidade crônicas, em especial as relacionadas ao desenvolvimento neuro-motor e doenças respiratórias (DUIJTS et al., 2020; FREY; KLEBANOFF, 2016; GORLANOVA et al., 2020).

O grau de prematuridade é estimado pela idade gestacional, a saber: pré-termo extremo (< 28 semanas), muito pré-termo (28 a 32 semanas), pré-termo tardio (34 a 37 semanas). Este cálculo da IG define-se pela data da última menstruação (DUM) e posteriormente estimado por uma ultrassonografia precoce (1º trimestre) (SADOVSKY et al., 2018). Uma das complicações mais temidas, com relação inversamente proporcional à IG é a Displasia Broncopulmonar.

Em 1967, Northway foi o primeiro autor a descrever um quadro clínico de doença pulmonar em prematuros associado com tempo prolongado de ventilação mecânica, definido como Displasia Broncopulmonar (DBP) (ALSADI; PARRY, 2016). Desde a descrição inicial, vários autores vêm atualizando as definições de DBP com intuito de compreender aspectos fisiopatológicos, severidade da condição (HWANG; REHAN, 2018; ISAYAMA; SHAH; SHAH, 2019) e fatores preventivos. Mais recentemente, a tendência tem sido de estratificar a gravidade da DBP e sua definição como necessidade de suporte ventilatório com 40 semanas de idade gestacional corrigida (IGC) (HWANG; REHAN, 2018). Desta forma tem cada vez mais sido descrito o termo 'nova DBP' na qual predominam alvéolos maiores e

mais distendidos, além de alterações na vasculatura pulmonar (COKYAMAN, 2019; JONES et al., 2013; SVEDENKRANS et al., 2019).

A DBP representa um dano precoce pulmonar, com necessidade de estratégias ventilatórias mais protetoras, cuidados multidisciplinares e risco de perda de função pulmonar e deterioração mais precoce da capacidade pulmonar ao longo da infância (DUIJTS et al., 2020; HWANG; REHAN, 2018). São necessários protocolos bem claros do manejo desta condição após seu desenvolvimento, não apenas nas estratégias preventivas para sua ocorrência.

Os bebês prematuros tardios representam, em números absolutos, um quantitativo importante de pacientes predispostos para doenças respiratórias, especialmente as síndromes brônquicas obstrutivas (ARANDA et al., 2016; MALLOL et al., 2016). A prematuridade em si não é um evento isolado; tendo fatores contribuintes relacionados ao período gestacional e periparto. Soma-se à imaturidade do bebê o caráter invasivo e necessário do suporte ventilatório, administração de fluídos, antibióticos e suporte nutricional. A resultante destes agravos gera uma criança com secções transversais de via aérea mais estreitas (PROIETTI et al., 2014), alterações do parênquima pulmonar (JONES et al., 2013) e suscetibilidade aumentada a intercorrências respiratórias nos primeiros anos de vida (BERCEDO-SANZ et al., 2015; MORATA-ALBA et al., 2019).

No primeiro ano de vida, fatores pós-natais contribuem decisivamente para aumentar o risco de ocorrências respiratórias, modificáveis ou não. Tais fatores não apresentam, necessariamente, relação com a imaturidade pulmonar; porém, em ambiente pulmonar predisposto por fatores pré-natais ou periparto, predispõem o bebê prematuro a eventos graves (FICARA et al., 2020; ODIBO et al., 2016).

### 3.2 Fatores pré-natais associados à prematuridade

A gestação representa etapa fundamental na ocorrência de partos prematuros. Muitos são os fatores já estabelecidos neste período que podem ter efeito direto na ocorrência da prematuridade. O nosso território constitui um país de dimensões continentais, sujeito a desigualdades relevantes

quanto à assistência pública em saúde. Regiões de maior pobreza, gestantes com menor escolaridade, menor número de consultas de pré-natal, extremos etários da gestante constituem fatores de risco para partos prematuros, tanto extremos como tardios (HOFFMANN et al., 2020) (Figura 1)

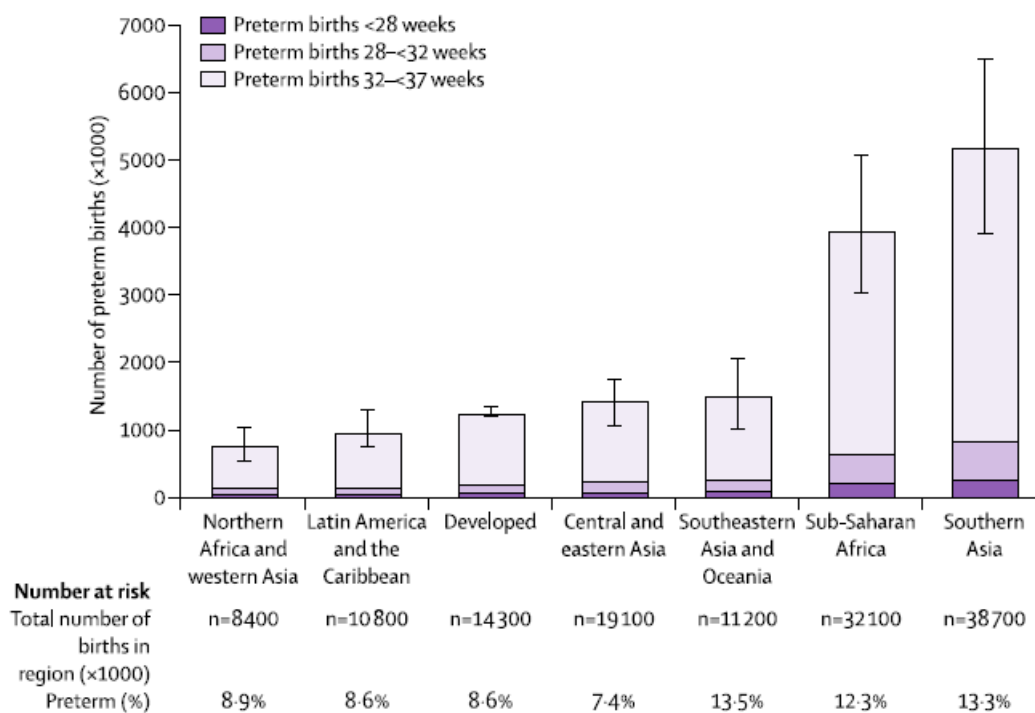


Figura 1: Estimativa de nascimentos prematuros de acordo com região e idade gestacional, 2010. Adaptado de *Harrison MS. (Global Burden of Prematurity; 2015)*

Além da contribuição direta na abreviação da gestação este fatores, quando em associação com outras condições, aumentam significativamente a chance de episódios de bronquiolite, sibilância recorrente e hospitalização por causa respiratória (MALLOL et al., 2016; PÉREZ-YARZA et al., 2015). O tabagismo materno, consumo de drogas ilícitas estão associados com partos prematuros e sibilância recorrente na infância e hospitalizações em unidades de terapia intensiva pediátrica (OLABARRIETA et al., 2015; STEURER et al., 2020).

A presença de comorbidades maternas associa-se com retardo de crescimento intrauterino, partos prematuros e aumento da morbidade respiratória do recém-nascido (ARZUAGA; CUMMINGS, 2019; GLENN et al., 2020). Hipertensão Arterial Sistêmica, doença hipertensiva específica da

gestação (DHEG), diabetes, infecção urinária e sedentarismo tem associação descrita com aumento de eventos relacionados à prematuridade. Estudos apontam ainda para baixos níveis de progesterona materna e sua associação com partos prematuros, inclusive com decréscimo das taxas de prematuridade após recomendação de suplementação após a 16<sup>o</sup> semana de idade gestacional (MANDELL et al., 2019).

Existem ainda estudos com foco na busca de associação entre fatores genéticos e o desenvolvimento de DBP. O gene SPOCK2 foi descrito em associação com DBP em amostra de 418 pacientes, com predomínio do polimorfismo *rs1245560* (HADCHOUEL et al., 2011), levantando hipótese de associação com alveolização pulmonar. Em outro estudo sobre genômica e DBP, Ambalavanan analisou vias inflamatórias pulmonares e de reparo e evidenciou envolvimento de moléculas como CD44, ADARB2 e miR-219 em associação com chance aumentada de DBP (MARLENA S. FEJZOA, AROMALYN MAGTIRAB, FREDERIC PAIK SCHOENBERGB, KIMBER MACGIBBONC, PATRICK MULLIND, ROBERTO ROMEROE, F, 2008).

Em 2019 a Cochrane publicou extensa revisão sobre iniciativas com potencial de redução de partos prematuros e mortalidade perinatal. As principais medidas foram pré-natal adequado, rastreamento de infecção urinária e suplementação com zinco em gestantes híginas (MCLOUGHLIN, 2019). Como estratégias possivelmente benéficas foram listadas suspensão do tabagismo e suplementação com vitamina D.

A discussão em torno destes fatores propriamente anteriores ao parto reside na possibilidade de modificar a existência dos mesmos e, conseqüentemente, a quantidade de partos prematuros. A melhor distribuição de renda, melhora dos índices de desenvolvimento humano (IDH), aumento de escolaridade familiar são situações sensíveis às políticas públicas de saúde. Além disso, urge organizar e compor as redes de assistência na Atenção Primária à Saúde (APS), com ênfase no acesso adequado às maternidades, realização de pré-natal sistematizado e humanizado.

### 3.3 Fatores do periparto relacionados à prematuridade

Próximo ao nascimento outras variáveis colaboram no aumento do risco para prematuridade. Hemorragia anteparto, ruptura precoce de membranas (RUPREME), tipo de parto têm associação com parto prematuro (HOFFMANN et al., 2020; NASCIMENTO et al., 2020; PÉREZ-YARZA et al., 2015). Tanto a hemorragia como a RUPREME podem iniciar ou acelerar os mecanismos de trabalho de parto, além de favorecer a inflamação e infecção tipo corioaminionite com consequências ao recém-nascido (JONES et al., 2013). Em estudo anterior, Jones evidenciou a associação entre corioaminionite confirmada histologicamente e perda de função pulmonar em lactentes no primeiro ano de vida, em especial no sexo feminino (JONES et al., 2013). (Figura 2)

O ambiente pró-inflamatório associada com pré-eclâmpsia e DHEG são conhecidos elementos associados com trabalho de parto prematuro (ARZUAGA; CUMMINGS, 2019). A identificação precoce de gestantes em risco para esta condição, associado com realização de consultas de pré-natal em quantidade e qualidade adequadas minimizam estes fatores (HOFFMANN et al., 2020).

Nas últimas décadas o manejo do recém-nascido pré-termo evoluiu muito, apesar da incidência de prematuridade manter-se relativamente constante (CHAWANPAIBOON et al., 2019; PURISCH; GYAMFI-BANNERMAN, 2017). Avanços nas estratégias de ventilação não-invasiva, maior permissividade nos limites gasométricos e fisiológicos, terapia nutricional adequada, prevenção e tratamento precoce de eventos infecciosos resultaram em sobrevida maior, especialmente nos prematuros extremos (ARZUAGA; CUMMINGS, 2019; GLENN et al., 2020; PURISCH; GYAMFI-BANNERMAN, 2017; SINDIČIĆ DESSARDO et al., 2019; SVEDENKRANS et al., 2019). Uso de terapias com corticóide antenatal, tratamento clínico e cirúrgico de cardiopatias também propiciaram melhores desfechos (DUIJTS et al., 2020; FREY; KLEBANOFF, 2016; HWANG; REHAN, 2018).

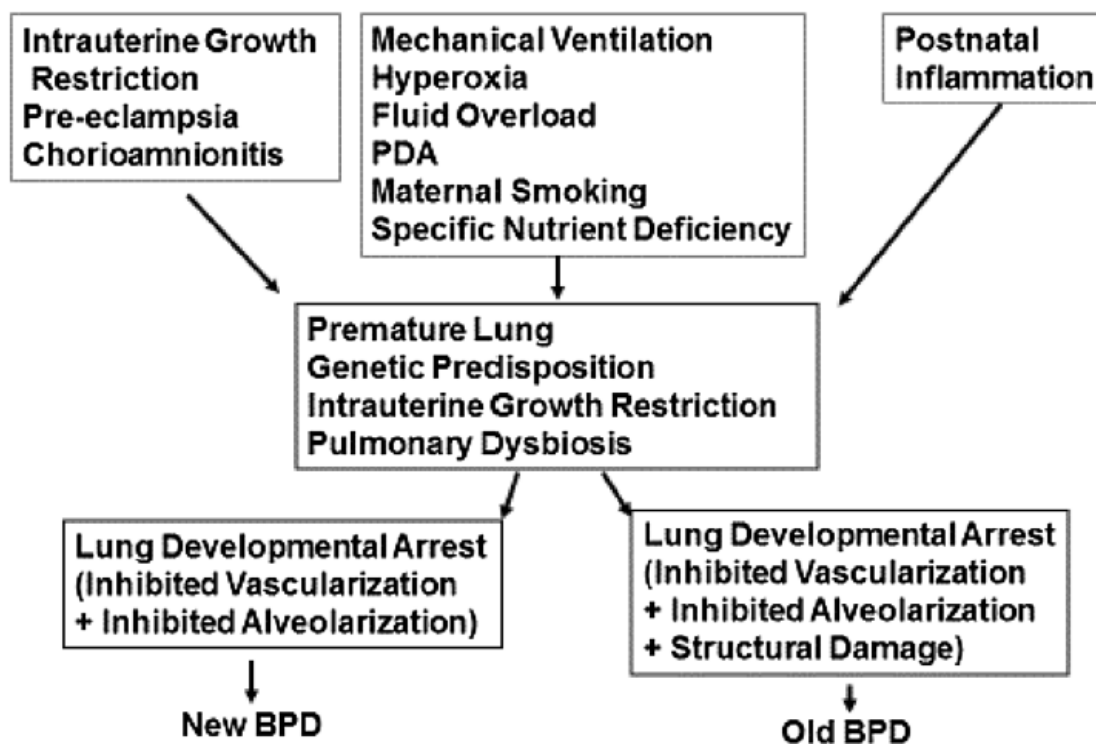


Figura 2: Fatores relacionados à prematuridade. Adaptado de *Hwang S. (Recent advances in bronchopulmonary Dysplasia: pathophysiology, prevention and treatment; 2018)*

Em crianças prematuras em ventilação mecânica, a hipercapnia permissiva com pressões parciais de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) entre 45 e 55 mmHg tem sido sugeridas como estratégias para evitar elevados volumes correntes, com conseqüente barotrauma e volutrauma (PRINCIPI; DI PIETRO; ESPOSITO, 2018; SVEDENKRANS et al., 2019). Quanto mais se evitar ou adiar o uso de ventilação mecânica invasiva, melhor será o desfecho com relação à ocorrência de DBP. Mais recentemente, as estratégias de CPAP nasal (*n*CPAP) e Cânula Nasal de Ato Fluxo (CNAF) podem configurar degraus anteriores ao suporte ventilatório mais invasivo (HWANG; REHAN, 2018).

O uso de oxigênio suplementar deve ser criterioso nos prematuros extremos, principalmente pela sua já conhecida toxicidade associada com DBP e desenvolvimento de Retinopatia da Prematuridade (ROP). As faixas adequadas de saturação de oxigênio ( $\text{SpO}_2$ ) variam conforme as idades

gestacionais, com limites superiores máximos não ultrapassando 96% (PRINCIPI; DI PIETRO; ESPOSITO, 2018). Baixas taxas de ROP e DBP refletem excelência no cuidado neonatal, em especial em unidades neonatais com vocação em prematuridade e patologias não-cirúrgicas (PRINCIPI; DI PIETRO; ESPOSITO, 2018; SINDIČIĆ DESSARDO et al., 2019).

O manejo com relação ao balanço hídrico no período neonatal também merece atenção. Comumente, os bebês prematuros encontram-se mais sujeitos à retenção hídrica, edema e congestão pulmonar (COKYAMAN, 2019). Desta forma, um ambiente com relativa restrição hídrica pode ser benéfico, seja pela redução no aporte diário ou com uso de diuréticos (OH et al., 2005). Soma-se ainda a ocorrência de cardiopatias identificadas logo ao nascimento, com repercussão hemodinâmica e consequente estados hipervolêmicos (CRUMP, 2020).

Uma das estratégias mais vitoriosas com relação à redução da morbimortalidade pela DBP em prematuros foi a sistematização do uso de surfactante pulmonar exógeno. Em revisão sistemática recente, Rigo corroborou a eficácia do uso de surfactante em reduzir os riscos relacionados à DBP, com a redução do risco direto de óbitos e a necessidade de ventilação mecânica, especialmente em recém-nascidos prematuros (RIGO; LEFEBVRE; BROUX, 2016). As terapias menos invasivas para instilação de surfactante também apresentam melhores deposição pulmonar do fármaco e melhores resultados de médio e longo prazos (CURSTEDT; CALKOVSKA; JOHANSSON, 2013).

### 3.4 Fatores relacionados ao pós-parto

Após o parto, superadas as intercorrências neonatais em especial nos bebês prematuros, fatores externos tem associação com aumento da morbidade respiratória na lactância. Desmame precoce, ingresso nas creches, exposição ao tabagismo, poluição ambiental, poluição domiciliar são os principais responsáveis pela morbidade respiratória neste período.

Nos países com pré-natal de baixa qualidade, baixa escolaridade materna e baixo nível socioeconômico, o desmame de leite materno acontece de forma

precoce. Inúmeros autores demonstraram a associação inversa no tempo de aleitamento materno e proteção para desenvolvimento de atopia e sibilância recorrente (JAMES, 2008; JAMES et al., 2001). Mesmo em mães não-atópicas, o efeito protetor do aleitamento materno exclusivo, por pelo menos 4 meses, garante ao lactente uma maior proteção contra infecções respiratórias, sibilância e asma (ARANDA et al., 2016; CHULADA et al., 2003). Este efeito protetor, inclusive, pode permanecer mesmo em ambientes com exposição passiva ao tabaco (CHULADA et al., 2003). Os benefícios do aleitamento materno exclusivo vão além da lactância e se refletem em melhores desfechos cognitivos, melhor qualidade do sono, menores índices de obesidade (JAMES et al., 2001; PAPOUTSAKIS et al., 2013)

O ingresso precoce nas creches e escolas infantis representa fator de risco bem definido para ocorrência de doenças respiratórias da via aérea inferior. Mais recentemente, com a eclosão da pandemia, houve redução significativa das admissões por bronquiolites virais em nosso país pelo fechamento presencial das escolas (VAN BRUSSELEN et al., 2021). No Brasil, estima-se uma redução de cerca de 90% na redução das internações por Bronquiolite Viral Aguda em todas as regiões do país (VAN BRUSSELEN et al., 2021). Esta redução contrasta com o aumento crescente nas taxas de admissão por bronquiolite observadas até 2019 (TUMBA et al., 2020). Além do fechamento das escolas, a adoção de medidas de biossegurança (distanciamento social e uso de máscaras) colaboraram para esta redução. No Brasil, em média, as licenças maternidades duram 120 dias; após este período, ocorre a ida para berçários e suspensão mesmo que parcial do aleitamento materno exclusivo (BOCCOLINI et al., 2017; FERREIRA et al., 2018).

O tabagismo passivo é um fator modificável de grande impacto na morbidade respiratória durante a infância, sendo inclusive listado como uma doença pediátrica (TEIJEIRO et al., 2020). Apresenta associação direta com sibilância recorrente, seja na gravidade desta síndrome como na sua maior ocorrência, com alteração de marcadores inflamatórios séricos e nasais (YILMAZ et al., 2018). Em especial, o tabagismo domiciliar, em associação com baixo peso ao nascer, constitui fator de risco independente para ocorrência de sibilância (REIS et al., 2015). A constatação desta associação de risco tem



significância em termos de saúde pública, com programas dirigidos para minimizar a exposição precoce a este desencadeante como estratégia primária para prevenção de asma na infância e vida adulta (BELGRAVE et al., 2018).

A exposição à poluição ambiental tem ganhado destaque como elemento nocivo e crescente em associação com doenças respiratórias, especialmente na infância. Substâncias como óxido de nitrogênio, derivados da nicotina e formaldeído têm sido pesquisadas e analisadas nos ambientes domésticos de maior permanência das crianças, com associação a eventos tipo asma e sibilância recorrente (EMENIUS et al., 2003; RAASCHOU-NIELSEN et al., 2010). Como principais desfechos foram analisados internações e dias com sintomas. Os elevados níveis de poluição atmosférica, em especial associados com queima de combustíveis fósseis, tráfego urbano e densidades elevadas de materiais particulados (PM2.5 e PM10) têm sido identificados em associação com morbidade respiratória na infância (CHEN et al., 2021; YILMAZ et al., 2018). Esta exposição continuada contribui com a manutenção do ambiente inflamatório na via aérea, predispondo à perda de função pulmonar acelerada e aumento da incidência de doença pulmonar obstrutiva crônica na idade adulta (BERNSTEIN, 2012).

Alguns estudos demonstraram a associação entre exposição à pesticidas, principalmente o Diclorodifeniltricloroetano (DDT), e uma chance aumentada de sibilância (HUQ et al., 2020). Em outros cenários, também a associação com exposição antenatal aos carbamatos esteve associada com rinite e asma nas crianças (RAHERISON et al., 2019)

### 3.5 Infecções virais e morbidade respiratória

As infecções virais apresentam relação direta com a morbidade respiratória, principalmente nos primeiros anos de vida (CHEN et al., 2021). A ocorrência de infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) e pelo Rinovírus (RV) nos dois primeiros anos de vida atinge quase a totalidade dos lactentes, especialmente os que frequentam creches e escolas (NASCIMENTO-CARVALHO; RUUSKANEN; NASCIMENTO-CARVALHO, 2019). Mais recentemente, o advento e popularização de técnicas de

identificação como Cadeia de Polimerase Reversa (PCR) tem possibilitado identificação etiológica e proposição de novas hipóteses nos fenótipos de sibilância recorrente e asma (JARTTI et al., 2019; JARTTI; GERN, 2020). Estes dois vírus são os responsáveis pela maior parte dos quadros de Bronquiolite Viral Aguda e Sibilância recorrente nos pacientes lactentes e pré-escolares (MALLOL et al., 2016; OBANDO-PACHECO et al., 2018).

O VSR é um vírus da família *Paramyxoviridae*, com uma fita simples de RNA envelopado e com 2 principais antígenos, A e B. Apresenta distribuição sazonal, com picos de ocorrência nas estações do outono e inverno, acarretando pressão e custo econômico elevados em saúde pública pediátrica mundialmente (BLANKEN et al., 2016; FREY; KLEBANOFF, 2016). Autores já demonstraram, em estudos prospectivos, a associação entre infecção pelo VSR e sibilância recorrente, bem como desenvolvimento de asma (BERCEDO-SANZ et al., 2015; SIGURS et al., 2010). Todavia, este é um ponto ainda em debate com dúvidas pertinentes sobre a relação causal entre infecção pelo VSR e desenvolvimento de asma. Em estudo acompanhando quase 95000 crianças por 10 anos, Wu identificou a época do nascimento como um fator diferencial de risco para desenvolvimento de asma, através do estabelecimento de uma sazonalidade viral no inverno (WU et al., 2008). Sigurs, em outra longa coorte prospectiva, também identificou a bronquiolite grave por VSR como um fator associado com asma alérgica e perda de função pulmonar (remodelamento) em adultos jovens (SIGURS et al., 2010)

Outro vírus envolvido com sibilância recorrente e asma é o Rinovírus (RV), pertencente à família *Picornaviridae* e com RNA não envelopado na sua constituição. Apresenta três subtipos (A,B e C), com inúmeros genótipos distintos e patogenicidade variadas (MCINTYRE; KNOWLES; SIMMONDS, 2013). Geralmente, acomete crianças mais velhas, em média aos 12 meses, com picos no outono e primavera (MALLOL et al., 2016; OLABARRIETA et al., 2015). O *Childhood Origins of Asthma* (Estudo COAST) demonstrou uma associação muito relevante entre RV e desenvolvimento de asma, inclusive não relacionada com a gravidade da infecção inicial (JACKSON et al., 2008; LEMANSKE et al., 2005).

Tanto VSR e RV têm sido objetos de estudos intensos em busca de associação causal com asma e sibilância recorrente; todavia outros fatores contribuintes podem atuar. Predisposição genética, fatores ambientais, interação vírus-hospedeiro atuam na gravidade de infecção e na cronicidade dos sintomas (GARCIA-GARCIA; REY, 2020). A compreensão maior da relação entre todos estes fatores contribuirá para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais personalizados e com impacto em termos de saúde populacional.

Este grau de interatividade dos fatores citados propicia ótimas janelas de oportunidades terapêuticas para reduzir incidência e gravidades das infecções virais respiratórias na infância. O uso de vacinas na gestação, probióticos, anticorpos monoclonais e antivirais representam alguns exemplos (JARTTI et al., 2019; JARTTI; GERN, 2020). (Figura 3)

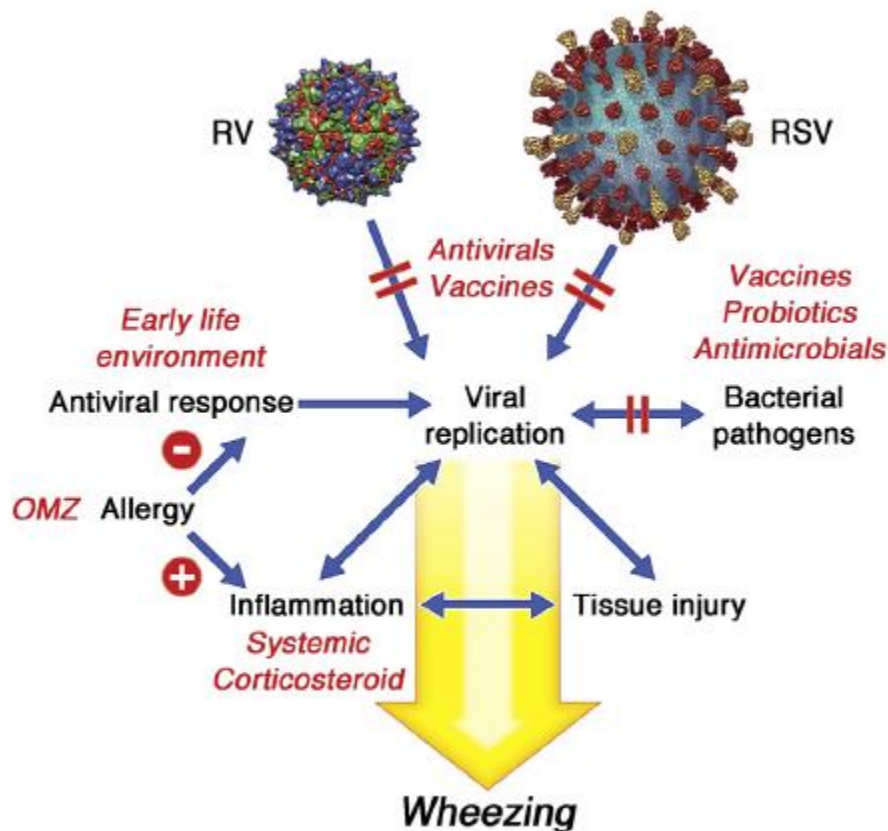


Figura 3: Oportunidades terapêuticas da asma na infância. Adaptado de *Jartti T. (Role of viral infections in the development and exacerbation os asthma in children; 2017)*

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Delineamento

Este estudo está incluído numa das linhas de pesquisa do Programa de Pós-graduação em Saúde e Meio-Ambiente da Univille (PPGMSA) e tem como temática Avaliação em Saúde, conforme regimento próprio da instituição. Esta linha de pesquisa aborda especialmente eventos relacionados à saúde perinatal e esta tese foi a primeira com ênfase na morbidade respiratória no primeiro ano de vida neste contexto.

A presente tese constitui um ensaio clínico observacional de uma coorte de bebês prematuros e seus respectivos controles, de forma prospectiva. Os pacientes eram alocados inicialmente na Maternidade Darcy Vargas, logo após o nascimento; em seguida faziam acompanhamento ambulatorial no Hospital Infantil Jeser Amarante Faria (HJAF) por 12 meses.

### 4.2 Período e locais de condução do estudo

A coleta de dados foi realizada na Maternidade Darcy Vargas (MDV), durante o período de junho a setembro de 2018. A MDV pertence à rede pública de saúde, sendo considerada uma referência estadual, principalmente em relação ao parto humanizado e no atendimento materno-fetal de alto risco. Oferece atendimento ambulatorial e multidisciplinar para as gestantes de alto risco contando com nutricionista, fisioterapeuta, psicóloga, enfermeira e obstetra, que fazem o acompanhamento das gestantes e dos bebês prematuros.

Nesta pesquisa, as gestantes receberam acompanhamento pré-natal conforme rotina básica recomendada pelo Ministério da Saúde (MS). Na obtenção dos dados das parturientes, as variáveis demográficas foram escolaridade e idade maternas, etnia, renda familiar mensal, estado civil, presença de tabagismo e hipertensão na gestação.

Em seguida, foram coletados dados relacionados ao parto tais como presença de Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG), diagnóstico

de Diabetes Melitos Gestacional (DMG), uso de corticóide antenatal, gemelaridade, trabalho de parto prematuro anterior, via de parto, presença de RUPREME e uso de antibióticos.

Os dados relacionados aos recém-nascidos foram coletados em dois momentos: no parto e ao longo do acompanhamento ambulatorial na outra instituição. Foram registrados gênero, peso e estatura ao nascimento, presença de prematuridade, gravidade da prematuridade, adequação da idade gestacional, APGAR, presença de membrana hialina, uso de surfactante, presença de sepse precoce e tardia, presença de cardiopatia, uso de ventilação mecânica não-invasiva (VMNI) e invasiva (VMI), tempo de uso de VMNI e VMI, presença de hemorragia cerebral, presença de retinopatia, presença de leucomalácia, idade de peso recuperado, peso na alta e idade gestacional corrigida na alta.

Já os dados relativos à morbidade respiratória foram registrados durante o seguimento ambulatorial, a saber: número de consultas se seguimento, idade de ingresso na creche, tempo até o primeiro episódio de sibilância, tempo de aleitamento materno exclusivo, uso de broncodilatador e corticóide, internação em UTI pós-alta, visita ao pronto-socorro por causa respiratória, internação por causa respiratória.

#### 4.3 Sujeitos do estudo

Durante o período de coleta inicial dos dados, realizou-se um censo diário em busca de nascimentos prematuros (menores de 37 semanas de idade gestacional). O pesquisador e sua equipe, através de um relatório ordenado no prontuário eletrônico (RO), avaliavam a ocorrência de partos prematuros nas 24 horas anteriores. Caso a busca fosse positiva, randomizava-se dois controles de puérperas e seus bebês nascidos no mesmo período, porém a termo, para cada prematuro alocado.

Em seguida, as puérperas as quais se enquadravam nos critérios eram abordadas com a devida explicação do tema da pesquisa e, quando concordantes, tinham aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(TCLE), em duas vias, ficando uma cópia com a puérpera e outra com o pesquisador principal (Apêndice A). Após isso, as puérperas controles eram randomizadas e seguiam o mesmo procedimento. Em ambas as situações foram ratificadas e esclarecidas dúvidas e dinâmicas da pesquisa.

Os atendimentos ambulatoriais de seguimento eram agendados pelo próprio pesquisador no Ambulatório de Pneumologia do HJAF, em agenda específica para este público, com horário e método de atendimento padronizado.

#### 4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos, os recém-nascidos com diagnóstico de prematuridade conforme critérios da Organização Mundial de Saúde, com idade gestacional menor que 37 semanas, a partir da data da última menstruação (DUM) e com ultrassonografia obstétrica precoce; procedentes de Joinville. Foram incluídos, como controles, recém-nascidos a termo (maior que 37 semanas de idade gestacional), a partir da DUM e com ultrassonografia obstétrica e procedentes de Joinville.

Foram excluídos recém-nascidos os quais não completaram seguimento ambulatorial.

#### 4.5 Randomização

A randomização constitui uma ferramenta que permite que os grupos em acompanhamento sejam alocados de forma aleatória. A randomização para escolha dos controles desta pesquisa utilizou a plataforma [on line randomization.org](http://online.randomization.org). As pacientes eram numeradas de acordo com o RO na sequência cronológica de nascimento. Caso um parto prematuro houvesse ocorrido, excluía-se da lista e randomizava-se os demais. Eram escolhidos dois controles para cada caso.

#### 4.6 Amostra

A amostra foi estimada considerando uma prevalência de sibilância de 37% no primeiro ano (considerando todos recém-nascidos), com uma diferença a ser

detectada de 10% entre os grupos com poder de 80% e nível de significância de 5%. Estimou-se um total de 187 bebês (124 controles e 63 prematuros)

#### 4.7 Coleta de dados

O formulário para registro de dados (Apêndice B) aplicado nas gestantes após TCLE continha: data da coleta, nome do entrevistador, número da entrevista, nome completo da gestante, registro de atendimento no Micromed®, telefones de contato e nome do recém-nascido. Dos aspectos demográficos e clínicos da gestante: idade materna, raça/cor (autodeclarada), estado civil, profissão, renda familiar, tabagismo na gestação, consumo de álcool, uso de drogas, uso de medicações controladas, prática regular de atividades físicas, relato de infecção urinária, diabetes prévio, hipertensão arterial sistêmica relatada.

Com relação aos aspectos envolvidos no parto: presença de DHEG, presença de DMG, infecção urinária (ITU), hemorragia anteparto, corticóide antenatal, presença de gestação múltipla, parto prematuro anterior, via do parto, RUPREME, uso de antibiótico.

Com relação aos dados do nascimento (Apêndice C): gênero, peso, estatura, idade gestacional (IG), adequação da IG, APGAR no 1º e 5º minutos. Para os bebês admitidos em unidade de terapia intensiva neonatal (UTINEO): presença de membrana hialina, uso de surfactante, sepse precoce/tardia, persistência de canal arterial, tempo para início de dieta enteral, idade de início de nutrição parenteral total (NPT), idade de dieta plena, idade de peso recuperado, uso de VMNI, tempo de VMNI, uso de VMI, tempo de VMI, tempo total de oxigenioterapia suplementar, presença de complicações (hemorragia periventricular, enterocolite necrotizante, leucomalácia), peso na alta e idade gestacional corrigida na alta hospitalar

Com relação ao seguimento ambulatorial (Apêndice D): necessidade de oxigenioterapia domiciliar, tempo de oxigenioterapia domiciliar, uso de gastrostomia, aleitamento materno exclusivo (AME), tempo de AME, episódios de sibilância, idade do primeiro episódio de sibilância, visitas ao pronto-socorro,

permanência em sala de observação, hospitalização, idade da hospitalização, motivo da hospitalização, necessidade de oxigênio na internação, necessidade de unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), uso de broncodilatadores, uso de corticóide oral, uso de corticóide inalatório, ingresso na creche, idade de ingresso na creche, despertar noturno.

#### 4.8 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas por suas frequências absolutas e percentagem. As variáveis quantitativas foram apresentadas por suas médias e desvio padrão ou mediana e variação interquartil. Para comparação entre os bebês com e sem sibilância foi utilizado o *T student* ou *Mann Whitney* para as variáveis quantitativas e o teste qui quadrado para as variáveis qualitativas. A taxa de incidência para ocorrência de sibilância ao primeiro ano foi estimada entre bebês a termo, prematuros e prematuros extremos e ajustada para 1000 bebês/ano. Foi utilizado o *Wald test* para comparar a tendência de mudança das taxas de incidência pelas categorias de idade gestacional. A ocorrência de sibilância no primeiro ano entre bebês prematuros e não prematuros é apresentada através de uma curva de sobrevida de *Kaplan Meier* e sua diferença avaliada pelo Log Rank test. As variáveis estudadas foram avaliadas de forma univariada pelo método de *Cox Regression* para prever a ocorrência de sibilância. Todas as variáveis com valor de  $p < 0.10$  foram consideradas no modelo multivariado. Os dados obtidos foram analisados com o uso do software *Statistical Package for the Social Sciences, Version 18.0* (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)

#### 4.9 Aspectos éticos

A pesquisa teve seu início após a aprovação do CEP (Anexo 1), cujo número do parecer consubstanciado CAAE nº 80352417.8.0000.5363 que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos através da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, foi aprovado em 14 de dezembro de 2017. Dessa maneira, todas as orientações foram realizadas com



o direito de recusa e com todas as garantias de se manter a integridade e privacidade dos dados obtidos correspondente à pessoa da gestante e ao seu bebê. Toda produção científica fica sob responsabilidade do coordenador do estudo e os dados mantidos em sigilo absoluto.

#### 4.10 Riscos e benefícios

As gestantes tiveram a possibilidade de participar de um estudo científico no seu periparto. Sendo assim, oportunizaram com contribuição científica para novos projetos e novas pesquisa. Nesta pesquisa, os bebês obtiveram atendimento ambulatorial, sem atividade intervencionista, mas com orientação de boas práticas pediátricas gerais e de aconselhamento sobre as principais doenças respiratórias na infância.

Sobre os riscos, houve supervisão por parte dos pesquisadores na salvaguarda dos dados e acolhimento para qualquer alteração ou sintomas do binômio. Como risco mínimo aos pacientes em seguimento ambulatorial citam-se eventos relacionados ao deslocamento ao hospital e à exposição durante os períodos de espera para atendimento

#### 4.11 Interdisciplinaridade

A linha de pesquisa na qual esta tese está inserida apresenta um caráter interdisciplinar, tanto na composição das equipes, realização de coletas, discussão dos resultados e proposição de novas pesquisa. O envolvimento de duas instituições, MDV e HJAF, também proporcionou uma complementariedade de acompanhamento para os prematuros

A compreensão desta dimensão refere-se aos cuidados das equipes de atenção primária com foco na assistência pré-natal de qualidade e quantidade adequadas. Com relação ao parto propriamente dito, momento único para a família, a empatia e acolhimento da equipe da maternidade, com colaboração direta, promove diferença considerável no desfecho.

## 5 Resultados e discussão – artigo

Perinatal predictors of wheezing in the first year of life a prospective study in the south of Brazil

**Introduction:** Prematurity has been associated with the occurrence of respiratory symptoms throughout childhood, such as bronchiolitis and pneumonia. The identification of factors related to respiratory morbidity in childhood has direct implications for management and prevention. **Objective:** Evaluate the perinatal factors associated with wheezing in the first year of life in a prospective cohort of premature babies at a referral maternity hospital in southern Brazil. **Methods:** This is a prospective cohort of premature babies, less than 37 weeks of gestational age (defined by the Capurro Method or by ultrasound), and non-premature babies. The sample was non-probabilistic and defined by the ability to schedule follow-up appointments at the pulmonology outpatient clinic. The incidence rate for the occurrence of wheezing in the first year was estimated among full-term, premature, and extremely premature babies and adjusted for 1000 babies / year. **Results:** The number of newborns considered in the final analysis was 138 children (64 premature babies and 74 term babies). Regarding the general characteristics of the mothers, there was a predominance of low education (65.9%), of white ethnicity (79.7%), with an average age of 26 years. During the first year of life, 91 children (65.9%) visited the emergency room and 43 (31.2%) had at least one episode of wheezing. The occurrence of wheezing was 42.6% in male children ( $p = 0.010$ ). There was a higher percentage of wheezing episodes (35.9%) in preterm infants, especially those younger than 33 weeks (45%); however, this result was not statistically significant ( $p 0.260$ ). In the multivariate analysis, only the male gender remained associated with the occurrence of wheezing in the first year of life (HR 2.24; 95% CI 1.19-4.21;  $p 0.012$ ). **Conclusions:** In this follow-up study, the occurrence of wheezing in preterm infants in the first year of life was high, with twin pregnancy as the main risk factors. Outpatient follow-up also showed significant respiratory morbidity, with the use of medications in large proportions and hospitalizations in intensive care units. Special attention to multiple pregnancies, more gentle management of ventilatory support and outpatient follow-up with an emphasis on respiratory care can help to minimize the impact of this condition in early childhood in our country

Keywords: Prematurity, wheezing, perinatal, infancy

Palavras chave: prematuridade, sibilância, perinatal e infância

## **Introduction**

Prematurity has been associated with the occurrence of respiratory symptoms throughout childhood, such as bronchiolitis and pneumonia (1,2). In addition, a large number of unscheduled visits to the emergency room and hospital admissions (3) have been associated with respiratory causes, resulting in higher economic and family costs (4). Use of invasive mechanical ventilation, duration of oxygen use, congenital heart disease, neonatal sepsis and absence of breastfeeding have often been associated with wheezing after birth (5–8). In the first two years of life, prematurity represents an important risk factor for hospitalizations for respiratory reasons and admissions to intensive care units (9,10). However, some other maternal and perinatal factors, such as time of mechanical ventilation of the newborn, maternal education, twinning and neonatal sepsis, have not been fully explored in prospective studies of premature infants in southern Brazil.

The identification of factors related to respiratory morbidity in childhood has direct implications for management and prevention. The International Study of Wheezing in Infants (EISL) initiative sought to retrospectively detect the occurrence of wheezing in the first year of life and estimated a high association between wheezing and viral infection, mainly by the respiratory syncytial virus (RSV) (11). More recently, genetic profiles have been identified with an increased predisposition to early wheezing (12), as well as biomarkers related to the development of bronchopulmonary dysplasia (13) and parameters of neonatal lung function associated with greater respiratory morbidity in the first year of life (14). In addition, exclusive breastfeeding longer than 90 days has been described as a protector for respiratory events in the first years of life (15).

In Brazil, prospective studies on premature infants in the first year of life are scarce with an emphasis on the occurrence of wheezing, respiratory admissions and outpatient follow-up of these patients. Nunes et al. in a hospital-based study, they found almost 39% of preterm infants who were admitted to a neonatal ICU and needed to be readmitted after being discharged during the first year, with two-thirds due to respiratory problems (16). In another national study, more than 50% of premature babies had respiratory morbidity during the first year after discharge, with a high percentage of pneumonia and hospitalization (5).

The present study aimed to evaluate the perinatal factors associated with wheezing in the first year of life in a prospective cohort of premature babies at a referral maternity hospital in southern Brazil. The secondary objective was to assess the respiratory morbidity of preterm infants from different gestational age groups.

## **Methodology**

### Design and Sampling

This is a prospective cohort of premature babies, less than 37 weeks of gestational age (defined by the Capurro Method or by ultrasound), and non-premature babies born in the period June to August 2018 in a high-risk tertiary maternity hospital in Joinville, Santa Catarina. Maternity Darcy Vargas is a reference for high-risk pregnant women attended by SUS in Joinville (population estimated at 600 000 habitants in 2020 according to IBGE). The maternity hospital has 20 neonatal ICU beds, a medical residency service in pediatrics and neonatology, and approximately 7200 deliveries per year. The sample was non-probabilistic and defined by the ability to schedule follow-up appointments at the pulmonology outpatient clinic. All premature babies born in the mentioned period were selected for inclusion in the study, as well as a non-premature baby born on the same day in the same maternity and selected randomly, by simple drawing (2:1). The follow-up time was up to one year through routine outpatient consultations (minimum of 1 consultation). The study was approved by the Ethics Committee of the Regional Hospital Hans Dieter Schmidt, with the number of opinions 2,438,754, on 12/14/2017. Informed consent terms were applied to those responsible for each research subject.

### Collected variables and outcomes.

The maternal variables considered were age, race, education, marital status and family income. The variables related to peripartum were history of maternal smoking during pregnancy, consumption of alcohol or illicit drugs, presence of comorbidities (hypertension, diabetes), presence of pre-eclampsia, hemorrhage, gestational diabetes, use of antenatal corticosteroids, previous prematurity, via delivery, premature rupture of membranes, all due to the mother's self-report. The variables related to birth were sex, weight, height, gestational age, APGAR scale. The variables related to care in the neonatal ICU were considered the presence of hyaline membrane, use of surfactant,

diagnosis of early and late sepsis, diagnosis of heart disease, use of enteral diet, age of full diet, age of weight recovered, use and duration of invasive and non-invasive ventilatory support, duration of oxygen use, presence of retinopathy, leukomalacia and ventricular hemorrhage. The variables related to birth and ICU care were based on the medical record. The baby's wheezing report by the mother and diagnosed by a doctor at any time after hospital discharge was the main outcome studied. Other outcomes were considered, such as unscheduled visits to the emergency room, use of oral corticosteroids, hospital admissions and ICU admissions.

### Statistical analysis

Qualitative variables were described by their absolute frequencies and percentage. Quantitative variables were presented by their means and standard deviation or median and interquartile range. For comparison between babies with and without wheezing, the T-student or Mann-Whitney test was used for quantitative variables and the chi square test for qualitative variables. The incidence rate for the occurrence of wheezing in the first year was estimated among full-term, premature, and extremely premature babies and adjusted for 1000 babies / year. The Wald test was used to compare the trend of changes in incidence rates by categories of gestational age. The occurrence of wheezing in the first year between premature and non-premature babies is presented through a Kaplan-Meier survival curve and its difference assessed using the Log Rank test. The variables studied were evaluated in a univariate manner by the Cox Regression method to predict the occurrence of wheezing. All variables with a p-value <0.10 were considered in the multivariate model. The data obtained were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences, Version 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### **Results**

The initial sample consisted of 188 children (83 premature and 105 at term). Fifty newborns did not return for post-discharge follow-up visits (27%). There was no difference between children without follow-up in relation to the final sample. The number of newborns considered in the final analysis was 138 children (64 premature babies and 74 term babies). The average follow-up time was 247 days. The average number of consultations was 2.5. There was a predominance of mothers with low education (65.9%), of white ethnicity (79.7%), with an average age of 26 years. Seventy-nine mothers (59%)

had an income below 2 minimum wages and 105 (75%) had a stable union. Only 14 (10.1%) reported smoking during pregnancy. On average, newborns were 36.5 weeks of gestational age and 2763 grams at birth. During the first year of life, 91 children (65.9%) visited the emergency room and 43 (31.2%) had at least one episode of wheezing. The other demographic and clinical characteristics of the sample are described in Table 1.

With regard to maternal variables, twin pregnancy was associated with wheezing episodes in the first year of life (Table 2). The occurrence of wheezing was 42.6% in male children ( $p = 0.010$ ) (Table 3). There was a higher percentage of wheezing episodes (35.9%) in preterm infants, especially those younger than 33 weeks (45%); however, this result was not statistically significant ( $p = 0.260$ ).

The presence of early sepsis was 57.7% in babies who wheezed, with a significant association ( $p = 0.001$ ). The use of invasive mechanical ventilation was also associated with wheezing in 50% of babies being followed up in the first year of life ( $p = 0.019$ ). (Table 4).

Regarding outpatient follow-up, patients with wheezing episodes had more use of oral corticosteroids and bronchodilators ( $p < 0.01$ ). In addition, they had a higher number of visits to the emergency room, hospital admissions for respiratory causes ( $p = 0.01$ ) and hospitalizations in intensive care units ( $p < 0.01$ ). (Table 5).

The incidence of wheezing varied according to the gestational age; in extreme premature infants it presented a rate of 67 cases / child-years per 100 children (95% CI 35-129), for premature infants between 34 to 36 weeks the rate was 44 cases / child-years per 100 children (95% CI 26 -75) and among newborns aged 37 to 44 weeks of 41 cases / child-years per 100 children (95% CI 26-64). The ratio of incidence rates to a trend of difference between the gestational age ranges was 0.79 (95% CI 0.52-1.20,  $p = 0.275$ , Figure 1).

In the univariate analysis, the increase in gestational age showed a tendency to protect against wheezing (OR = 0.94, 95% CI 0.87-1.01;  $p = 0.082$ ). Male newborns, the presence of multiple pregnancies, early sepsis and use of enteral diet after birth were risk factors for wheezing (Table 6). In the multivariate analysis, only the male gender remained

associated with the occurrence of wheezing in the first year of life (HR 2.24; 95% CI 1.19-4.21; p 0.012).

## **Discussion**

In this study, we determined the high incidence of respiratory events in premature patients in the first year of life, in a prospective cohort, compared to full-term babies. Among the risk factors surveyed, the male gender, the presence of early sepsis and the use of enteral diet were associated with episodes of wheezing in the first year. In the multivariate analysis, both male gender and use of enteral diet were independent predictors for the occurrence of wheezing in the sample studied.

In a previous study in Latin America, Mallol demonstrated that recurrent wheezing occurs in 1.6 out of 10 children, with a significant variation in severity and prevalence, with a high association with viral episodes (3). In a prospective study, Blanken (1) evaluated 3952 children and identified the frequency of day care and hospitalization for bronchiolitis as factors associated with recurrent wheezing. In our study, the age of admission to the day care center was late (median 7 months) and was not related to a greater number of wheezing episodes. Simões, in a retrospective study, identified a positive association between family history of atopy, low gestational age and living with two or more children as risk factors for recurrent wheezing (17). Low gestational age was associated with a higher incidence of wheezing events in our study, with decreasing incidence rates as the gestational age increases.

The use of mechanical ventilation was significantly associated with wheezing episodes in our cohort. The definition of bronchopulmonary dysplasia (BPD) is based on the need for supplemental oxygen at 36 weeks of corrected gestational age and the time of use of invasive mechanical ventilation (13,18). Other risk factors are associated with the development of BPD, such as maternal smoking, fluid overload, genetic predisposition (19), persistent arterial duct, delayed sepsis, premature rupture of membranes and male sex (9).

The history of early neonatal sepsis was also associated with episodes of wheezing in the segment of these patients. Dessardo described in a previous study a pro-inflammatory

fetal environment (FIRS), with respiratory implications in premature infants, including repercussions up to the age group of 10 years (20). Jones highlighted the association between the inflammatory environment among female babies, chorioamnionitis and the development of chronic childhood lung disease (21).

Our study also demonstrated an important impact on admissions to pediatric ICUs for respiratory causes in this group, as well as high use of medications such as oral corticosteroids and bronchodilators.

Our study has some limitations. First, of the total number of children eligible for birth, there was a loss of follow-up in both the premature and control groups (23% and 30%, respectively). In the analysis of this subgroup without follow-up, no significant maternal or perinatal characteristics were found in relation to the group that completed the follow-up. However, high-cost prospective cohort studies are more scarce in developing countries. The adoption of prospective follow-up at a single center also does not allow the main results to be directly extrapolated. Even so, the follow-up time of 1 year, with at least three face-to-face consultations, provided greater data accuracy, reducing potential memory biases of those responsible for the children.

## **Conclusions**

In this follow-up study, the occurrence of wheezing in preterm infants in the first year of life was high, with twin pregnancy, the male gender and the use of mechanical ventilation as the main risk factors. Outpatient follow-up also showed significant respiratory morbidity, with the use of medications in large proportions and hospitalizations in intensive care units. Special attention to multiple pregnancies, more gentle management of ventilatory support and outpatient follow-up with an emphasis on respiratory care can help to minimize the impact of this condition in early childhood in our country.



Table 1. Clinical and demographic characteristics

	<b>N</b>	<b>%</b>
Low maternal education	91	65.9
White Ethnicity	110	79.7
Family Income <2 minimum wages	79	59.2
Suitable for gestational age	105	76.1
Exclusive breastfeeding > 90 days	71	63.4
Episode of wheezing in the 1st year of life	43	31.2
Visit to the emergency room.	91	65.9
Use of oral corticosteroids.	25	18.1
Use of bronchodilators	40	29
Respiratory cause admission	18	13
PICU admission due to wheezing	7	5
	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
Maternal age (years)	26	20-31
Gestational Age (weeks)	36.5	35-39
Birth weight (grams)	2763	2255-3420
Breastfeeding time (days)	112	60-170
Age of first wheezing (days)	240.3	184-299
Age of admission to daycare (months)	7	6-8

Table 2. Maternal characteristics related to wheezing.

		Sibilância		Total (%)	<i>p</i>
		Presente	Ausente		
Mother age, years; mean (SD)					
Ethnia, n (%)					0,134
	White	31(28,2)	79(71,8)	110(100)	
	Non-White	12(42,9)	16(57,1)	28(100)	
Education, n (%)					0,523
	≤8 Years	13(27,7)	34(72,3)	47(100)	
	> 8 Years	30(33,0)	61(67,0)	91(100)	
Marital status, n (%)					0,146
	Married / Stable Union	29(27,9)	75(72,1)	104(100)	
	Non-Married / Stable Union	14(41,2)	20(58,8)	34(100)	
Income, n (%)					0,948
	≤2 mw	24(30,4)	55(69,6)	79(100)	
	> 2 mw	17(30,9)	38(68,1)	55(100)	
Gestational Smoking					0,825
	Yes	4(28,6)	10(71,4)	14(100)	
	No	39(31,4)	85(68,6)	124(100)	
Hypertension					0,865
	Yes	4(33,3)	8(66,7)	12(100)	
	No	39(30,9)	87(69,1)	126(100)	
Hypertensive disease specific to pregnancy					0,119
	Yes	3(15,8)	16(84,2)	19(100)	
	No	40(33,6)	79(66,4)	119(100)	
Multiple Gestation					0,013
	Yes	11(55)	9(45)	20(100)	
	No	32(27,1)	86(72,9)	118(100)	
Previous premature					0,220
	Yes	6(46,1)	7(53,8)	13(100)	
	No	37(29,6)	88(70,4)	125(100)	

Table 3. Newborn variables related to wheezing (n = 138)

	Wheezing			<i>p</i>
	Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)	
Genre				0,010
	Feminine	17(22,1)	60(77,9)	77(100)
	Masculine	26(42,6)	35(57,4)	61(100)
Weight, grams; median (IQR)		2650 (1885/3430)	3020 (2335/3420)	0,148
Premature, <37 weeks				0,260
	Yes	23(35,9)	41(64,1)	64(100)
	No	20(27,0)	54(73,0)	74(100)
Gestational Age				0,304
	24 a 33 weeks	9(45,0)	11(55,0)	20(100)
	34 a 36 weeks	14(31,8)	30(68,2)	44(100)
	37 a 42 weeks	54(73,0)	20(27,0)	74(100)
Delivery Way				0,906
	Vaginal	24(31,6)	52(68,4)	76(100)
	Caesarean	19(30,6)	43(69,3)	62(100)

Table 4. Neonatal management variables related to wheezing.

	Wheezing			Total (%)	<i>p</i>
	Yes	No			
Early Sepsis					0,001
	Yes	15(57,7)	11(42,3)	26(100)	
	No	28(25,0)	84(75,0)	112(100)	
Enteral Diet					0,003
	Yes	18(51,4)	17(48,6)	35(100)	
	No	25(24,3)	78(75,7)	103(100)	
NIV use (n = 136)					0,095
	Yes	13(43,3)	17(56,7)	30(100)	
	No	29(27,4)	77(72,6)		
MV use (n=136)					0,019
	Yes	13(50,0)	13(50,0)	26(100)	
	No	29(26,4)	81(73,6)	110(100)	
MV time, days; median (IQR)		4(3/12)	7(3/14)		0,738
NIV time, days; median (IQR)		4(1/11)	2(2/4)		0,550

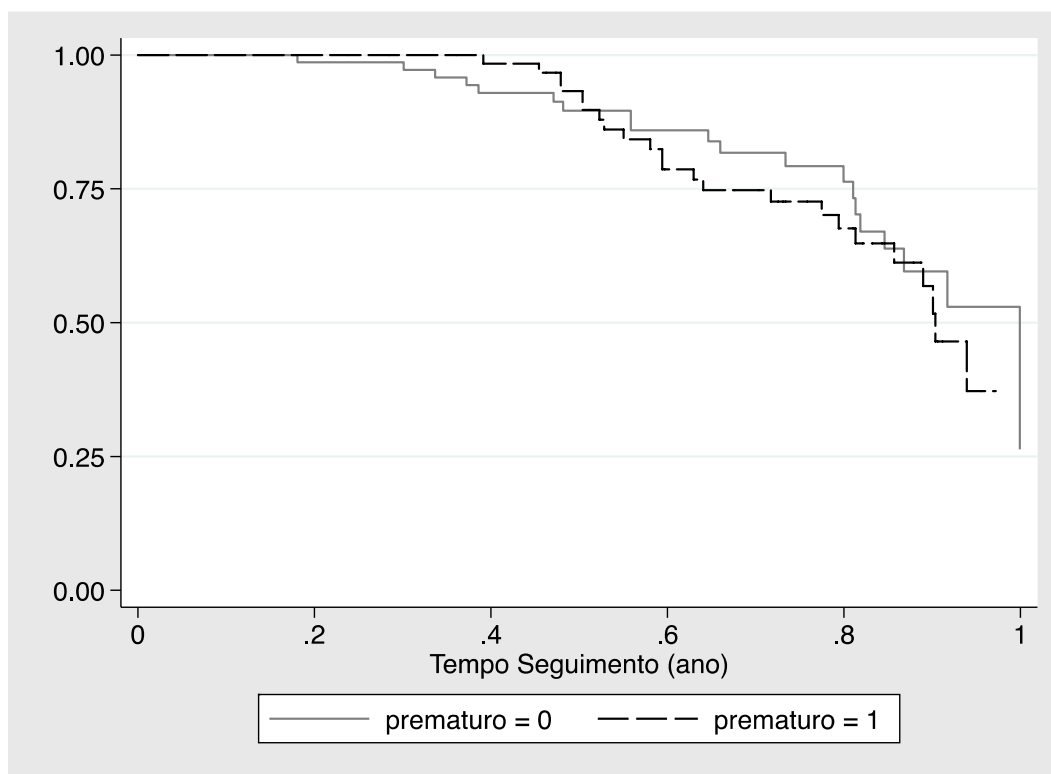
NIV non-invasive ventilation; MV mechanical ventilation

Table 5. Outpatient follow-up variables related to wheezing.

	Wheezing			<i>p</i>
	Yes	No	Total (%)	
Daycare admission				0,140
	Yes	6(50)	6(50)	12(100)
	No	37(29,4)	89(70,6)	126(100)
Exclusive breastfeeding				0,372
	Yes	33(29,5)	79(70,5)	112(100)
	No	10(38,5)	16(61,5)	26(100)
Breastfeeding > 90 days, n (%) (n = 112)				0,409
	Yes	19(26,8)	52(73,2)	71(100)
	No	14(26,8)	27(65,8)	41(100)
Use of Oral Corticosteroids				<0,001
	Yes	22(88)	3(12)	25(100)
	No	21(18,6)	92(81,4)	113(100)
Use of Bronchodilator				<0,001
	Yes	35(87,5)	5(12,5)	40(100)
	No	8(8,2)	90(91,8)	98(100)
Post-discharge PICU admission				0,001
	Yes	6(85,7)	1(14,3)	7(100)
	No	37(28,2)	94(71,8)	131(100)
First Aid Service				<0,001
	Yes	41(45)	50(55)	91(100)
	No	2(4,3)	45(95,7)	47(100)
Respiratory Cause admission				<0,001
	Yes	16(88,9)	2(11,1)	18(100)
	No	27(22,5)	93(77,5)	120(100)

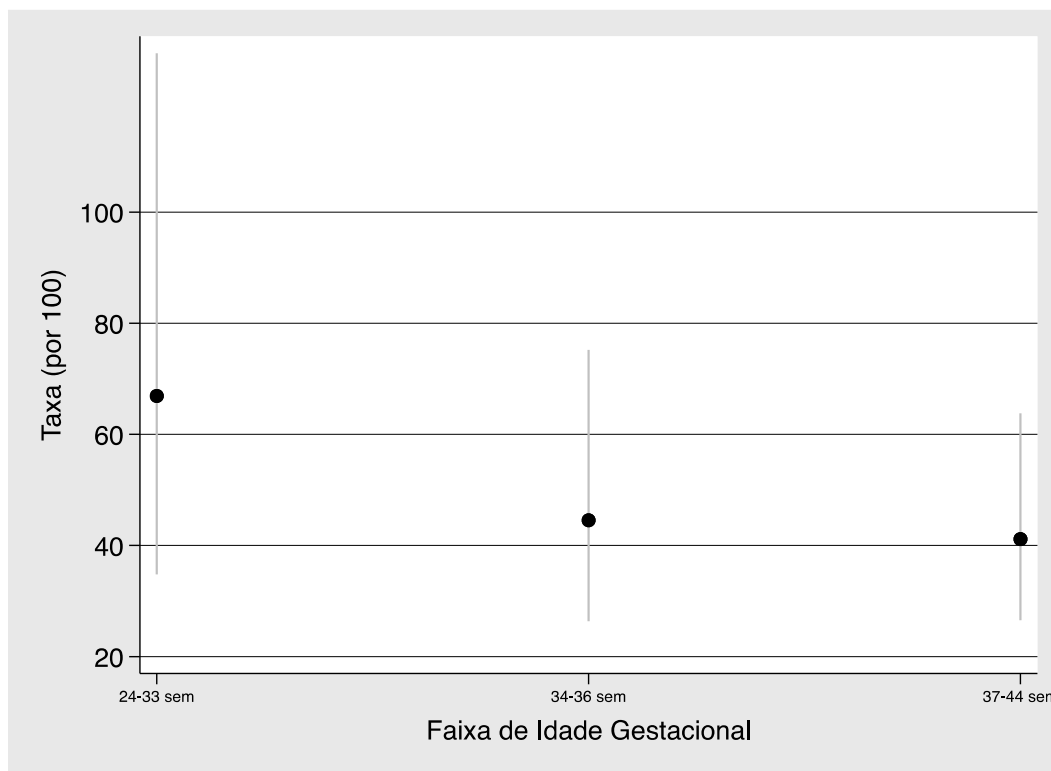
PICU pediatric intensive care unit

Figure 1. Wheezing Occurrence Curve Between Premature and Non-Premature (Kaplan-Meier).



Log Rank Test,  $p=0,464$ .

Figure 2. Wheezing Incidence Rate by Gestational Age Range (per 100 babies)



RR=0,79 (95% CI 0,52-1,20; p=0,275), Wald Test.

Table 6- Predictors for Wheezing Occurrence (Univariate and Multivariate Analysis)

Variable	HR	95% CI	Valor p	HR	95% CI	Valor p
Mother's age (Per year of increase)	0,99	0,94-1,03	0,558			
Mother Education (> = 8 years x <8 years)	0,84	0,43-1,63	0,617			
Birth weight (Per unit of increase)	1,00	1,00-1,00	0,131			
Gestational age (Per unit of increase)	0,93	0,87-1,01	0,082	1,01	0,90-1,13	0,882
Newborn Sex (Men x women)	2,11	1,13-3,94	0,019	2,11	1,12-3,98	0,021
Multiple Gestation (yes x no)	2,06	1,03-4,14	0,041	1,93	0,68-5,48	0,218
Premature Previous (yes X no)	1,31	0,54-3,15	0,549			
Early sepsis (yes x no)	2,37	1,26-4,46	0,008	1,26	0,29-5,42	0,754
Daycare (yes x no)	1,24	0,52-3,00	0,627			
Ethnicity (white vs. non-white)	0,58	0,30-1,14	0,115			
Income (> 2mw x <2mw)	1,03	0,55-1,93	0,927			
Smoking (yes x no)	0,76	0,27-2,18	0,617			
DHEG (yes x no)	0,42	0,13-1,36	0,147			
Gestational diabetes (yes x no)	0,86	0,12-6,29	0,884			
Antenatal corticosteroids (yes x no)	1,10	0,56-2,16	0,771			
Childbirth type (cesarean x vaginal)	0,76	0,42-1,40	0,385			
Hyaline Membrane (yes x no)	0,88	0,35-2,25	0,794			
MV use	1,82	0,94-3,52	0,075	0,37	0,09-1,59	0,183



## References

1. Blanken MO, Korsten K, Achten NB, Tamminga S, Nibbelke EE, Sanders EAM, et al. Population-Attributable Risk of Risk Factors for Recurrent Wheezing in Moderate Preterm Infants During the First Year of Life. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(4):376–85.
2. Olicker A, Li H, Tatsuoka C, Ross K, Trembath A, Hibbs AM. Have Changing Palivizumab Administration Policies Led to More Respiratory Morbidity in Infants Born at 32-35 Weeks? *J Pediatr* [Internet]. 2016;171:31–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.040>
3. Aranda CS, Wandalsen G, Fonzar L, Bianca ACD, Mallol J, Solé D. Risk factors for recurrent wheezing - International Study of Wheezing in Infants (EISL) phase 3. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2016;44(1):3–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.011>
4. Oostenbrink R, Jansingh-Piepers EM, Raat H, Nuijsink M, Landgraf JM, Essink-Bot ML, et al. Health-related quality of life of pre-school children with wheezing illness. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(10):993–1000.
5. De Mello RR, Dutra MVP, Lopes JMDA. Respiratory morbidity in the first year of life of preterm infants discharged from a neonatal intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(6):503–10.
6. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):797–804.
7. Bercedo-Sanz A, Lastra-Martínez L, Pellegrini-Belinchón J, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain. The EISL study. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2015;43(6):543–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.09.001>
8. Verduci E, Banderali G, Peroni D, Lassandro C, Radaelli G. Duration of exclusive breastfeeding and wheezing in the first year of life: A longitudinal study. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2017;45(4):316–24. Available

9. Cokyaman T. Bronchopulmonary Dysplasia Frequency and Risk Factors in Very Low Birth Weight Infants: a 3-Year Retrospective Study. *North Clin Istanbul*. 2019;7(2):124–30.
10. Olabarrieta I, Gonzalez-Carrasco E, Calvo C, Pozo F, Casas I, García-García ML. Hospital admission due to respiratory viral infections in moderate preterm, late preterm and term infants during their first year of life. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2015;43(5):469–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.06.006>
11. Mallol J, Solé D, Garcia-marcos L, Rosario N, Aguirre V, Chong H, et al. Recurrent Wheezing During the First Year of Life. 2016;8(1):22–31.
12. Loss GJ, Depner M, Hose AJ, Genuneit J, Anne M, Hyvärinen A, et al. Erratum: The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):946–946.
13. Nascimento CP, Maia LP, Alves PT, Paula AT de, Cunha Junior JP, Abdallah VOS, et al. Invasive mechanical ventilation and biomarkers as predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;(xx).
14. Proietti E, Riedel T, Fuchs O, Pramana I, Singer F, Schmidt A, et al. Can infant lung function predict respiratory morbidity during the first year of life in preterm infants? *Eur Respir J*. 2014;43(6):1642–51.
15. Gorlanova O, Appenzeller R, Mahmoud YS, Ramsey KA, Usemann J, Decrue F, et al. Effect of breastfeeding duration on lung function, respiratory symptoms and allergic diseases in school-age children. *Pediatr Pulmonol*. 2020;(September 2019):1–8.
16. Nunes CR, Abdala LG, Beghetto MG. [Clinical outcomes in the first year of life of premature infants]. *Rev Gaucha Enferm*. 2013;34(4):21–7.
17. Simões MCR dos S, Inoue Y, Matsunaga NY, Carvalho MRV, Ribeiro GLT, Morais EO, et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk

- factors. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2019;95(6):720–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.06.007>
18. Svedenkrans J, Stoecklin B, Gareth Jones J, Doherty DA, Jane Pillow J. Physiology and predictors of impaired gas exchange in infants with bronchopulmonary dysplasia. Vol. 200, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. 471–480 p.
  19. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung* [Internet]. 2018;196(2):129–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-018-0084-z>
  20. Sindičić Dessardo N, Mustać E, Banac S, Dessardo S. Paths of causal influence from prenatal inflammation and preterm gestation to childhood asthma symptoms. *J Asthma* [Internet]. 2019;56(8):823–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2018.1493603>
  21. Jones MH, Corso AL, Tepper RS, Edelweiss MIA, Friedrich L, Pitrez PMC, et al. Chorioamnionitis and subsequent lung function in preterm infants. *PLoS One*. 2013;8(12):8–13.

## 6 Considerações gerais

Neste estudo de acompanhamento, detectou-se elevada ocorrência de sibilância em prematuros no primeiro ano de vida, sendo a gestação gemelar, sexo masculino e uso de ventilação mecânica os principais fatores de risco. O seguimento ambulatorial também evidenciou morbidade respiratória significativa, com uso de medicamentos em grandes proporções, internações por causa respiratórias e admissões em unidade de terapia intensiva. Deve-se dar atenção especial às gestações múltiplas, ao manejo mais gentil no suporte ventilatório neonatal e no seguimento ambulatorial com ênfase nos cuidados respiratórios para minimizar o impacto desta condição na primeira infância em nosso país

## Referências da tese

AL-SADI, A.; PARRY, D. User Interface Automatic Identification of Preferences for Educational Tablet PC Applications. **New Zealand Journal of Computer-Human Interaction NZJCHI**, n. 2016, 2016.

ALVAREZ-ALVAREZ, I. et al. Prevalence and risk factors for wheezing in infants in the region of Pamplona, Spain. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 44, n. 5, p. 415–421, 2016.

ARANDA, C. S. et al. Risk factors for recurrent wheezing - International Study of Wheezing in Infants (EISL) phase 3. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 44, n. 1, p. 3–8, 2016.

ARANDA, C. S. et al. Comparação Temporal Da Prevalência De Sibilância No Primeiro Ano De Vida Em São Paulo: Estudo Internacional De Sibilância Em Lactentes. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 4, p. 445–450, 2018.

ARZUAGA, B. H.; CUMMINGS, C. L. Deliveries at extreme prematurity: Outcomes, approaches, institutional variation, and uncertainty. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 31, n. 2, p. 182–187, 2019.

BELGRAVE, D. C. M. et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 6, n. 7, p. 526–534, 2018.

BERCEDO-SANZ, A. et al. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain. The EISL study. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 43, n. 6, p. 543–552, 2015.

BERNSTEIN, D. I. Traffic-Related pollutants and wheezing in children. **Journal of Asthma**, v. 49, n. 1, p. 5–7, 2012.

BLANKEN, M. O. et al. Population-Attributable Risk of Risk Factors for Recurrent Wheezing in Moderate Preterm Infants During the First Year of Life. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 30, n. 4, p. 376–385, 2016.

BOCCOLINI, C. S. et al. Breastfeeding indicators trends in Brazil for three decades. **Revista de saude publica**, v. 51, p. 108, 2017.

BRUNA, B.; MARIA ANTONIETA DE BARROS LEITE, C.; CRISTINA MARIA GARCIA DE LIMA, P. Tendência temporal do nascimento pré-termo e de seus determinantes em uma década. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 233–241, 2016.

CHAWANPAIBOON, S. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. e37–e46, 2019.

CHEN, S. et al. Risk factors for recurrent wheezing after bronchiolitis in infants: 2-year follow up in China. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1–9, 2021.

CHULADA, P. C. et al. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: Analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, n. 2, p. 328–336, 2003.

COKYAMAN, T. Bronchopulmonary Dysplasia Frequency and Risk Factors in Very Low Birth Weight Infants: a 3-Year Retrospective Study. **Northern Clinics of Istanbul**, v. 7, n. 2, p. 124–130, 2019.

CRUMP, C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. **Journal of Perinatology**, v. 40, n. 6, p. 833–843, 2020.

CURSTEDT, T.; CALKOVSKA, A.; JOHANSSON, J. New generation synthetic surfactants. **Neonatology**, v. 103, n. 4, p. 327–330, 2013.

D'ELIA, C.; MALLOL, J.; SOLÉ, D. Prevalence of recurrent wheezing during the first year of life in Setúbal district, Portugal. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 47, n. 2, p. 122–127, 2019.

DE MELLO, R. R.; DUTRA, M. V. P.; LOPES, J. M. D. A. Respiratory morbidity in the first year of life of preterm infants discharged from a neonatal intensive care unit. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 6, p. 503–510, 2004.

DUIJTS, L. et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 1, 2020.

EMENIUS, G. et al. NO<sub>2</sub>, as a marker of air pollution, and recurrent wheezing in children: A nested case-control study within the BAMSE birth cohort. **Occupational**

**and Environmental Medicine**, v. 60, n. 11, p. 876–881, 2003.

FERREIRA, H. L. O. C. et al. Fatores associados à adesão ao aleitamento materno exclusivo. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 23, n. 3, p. 683–690, 2018.

FICARA, M. et al. Changes of intestinal microbiota in early life. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 33, n. 6, p. 1036–1043, 2020.

FREY, H. A.; KLEBANOFF, M. A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 68–73, 2016.

GARCIA-GARCIA, M. L.; REY, C. C. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . n. January, 2020.

GARCIA-MARCOS, L. et al. Pneumonia and wheezing in the first year: An international perspective. **Pediatric Pulmonology**, v. 50, n. 12, p. 1277–1285, 2015.

GLENN, T. et al. Correlations between oxygen and positive pressure exposure in the neonatal intensive care unit and wheezing in preterm infants without bronchopulmonary dysplasia. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, v. 13, n. 2, p. 189–195, 2020.

GORLANOVA, O. et al. Effect of breastfeeding duration on lung function, respiratory symptoms and allergic diseases in school-age children. **Pediatric Pulmonology**, n. September 2019, p. 1–8, 2020.

HADCHOUEL, A. et al. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 184, n. 10, p. 1164–1170, 2011.

HARRISON, M. S.; GOLDENBERG, R. L. Global burden of prematurity. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 74–79, 2016.

HOFFMANN, C. B. P. C. et al. Perinatal mortality: Epidemiological profile, causes and avoidable factors at a reference public maternity hospital in the State of Santa Catarina, Brazil, 2011-2015. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 48, n. 2, p. 162–167, 2020.

HUQ, F. et al. Associations between prenatal exposure to DDT and DDE and allergy symptoms and diagnoses in the Venda Health Examination of Mothers, Babies and their

Environment (VHEMBE), South Africa. **Environmental Research**, v. 185, n. July 2019, p. 109366, 2020.

HWANG, J. S.; REHAN, V. K. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. **Lung**, v. 196, n. 2, p. 129–138, 2018.

ISAYAMA, T.; SHAH, P. S.; SHAH, S. Title: Need for an international consensus on BPD definition. **AJRCCM Articles in Press. Published on**, v. 19, p. 1–5, 2019.

JACKSON, D. J. et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 178, n. 7, p. 667–672, 2008.

JAMES, J. M. et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. **Pediatrics**, v. 36, n. 3, p. 192–197, 2001.

JAMES, J. M. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). **Pediatrics**, v. 122, n. SUPPL. 4, 2008.

JARTTI, T. et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 74, n. 1, p. 40–52, 2019.

JARTTI, T.; GERN, J. E. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. n. January, 2020.

JONES, M. H. et al. Chorioamnionitis and subsequent lung function in preterm infants. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 8–13, 2013.

LARENAS-LINNEMANN, D. et al. Risk factors for wheezing in primary health care settings in the tropics. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 124, n. 2, p. 179–184.e1, 2020.

LEMANSKE, R. F. et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 116, n. 3, p. 571–577, 2005.



MACBEAN, V. et al. Predicting healthcare outcomes in prematurely born infants using cluster analysis. **Pediatric Pulmonology**, v. 53, n. 8, p. 1067–1072, 2018.

MALLOL, J. et al. Recurrent Wheezing During the First Year of Life. v. 8, n. 1, p. 22–31, 2016.

MANDELL, E. W. et al. Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. **Clinics in Perinatology**, v. 46, n. 2, p. 291–310, 2019.

MARLENA S. FEJZOA, AROMALYN MAGTIRAB, FREDERIC PAIK  
SCHOENBERGB, KIMBER MACGIBBONC, PATRICK MULLIND, ROBERTO  
ROMEROE, F, AND K. T. AUNIVERSITY. 基因的改变NIH Public Access. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.

MCINTYRE, C. L.; KNOWLES, N. J.; SIMMONDS, P. Proposals for the classification of human rhinovirus species A, B and C into genotypically assigned types. **Journal of General Virology**, v. 94, n. PART8, p. 1791–1806, 2013.

MCLOUGHLIN, G. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: An overview of Cochrane systematic reviews. **Research in Nursing and Health**, n. 11, 2019.

MORATA-ALBA, J. et al. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32–35 weeks. **European Journal of Pediatrics**, v. 178, n. 7, p. 973–982, 2019.

NASCIMENTO-CARVALHO, A. C.; RUUSKANEN, O.; NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. Wheezing independently predicts viral infection in children with community-acquired pneumonia. **Pediatric Pulmonology**, v. 54, n. 7, p. 1022–1028, 2019.

NASCIMENTO, C. P. et al. Invasive mechanical ventilation and biomarkers as predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. **Jornal de Pediatria**, n. xx, 2020.

NASCIMENTO, J. X. P. T. et al. The First 1000 Days of Life Factors Associated with “childhood Asthma Symptoms”: Brisa Cohort, Brazil. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–12, 2017.

NUNES, C. R.; ABDALA, L. G.; BEGHETTO, M. G. Acompanhamento dos desfechos clínicos no primeiro ano de vida de prematuros. **Revista gaúcha de enfermagem / EENFUFGRS**, v. 34, n. 4, p. 21–27, 2013.

OBANDO-PACHECO, P. et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 217, n. 9, p. 1356–1364, 11 abr. 2018.

ODIBO, I. N. et al. Childhood Respiratory Morbidity after Late Preterm and Early Term Delivery: A Study of Medicaid Patients in South Carolina. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 30, n. 1, p. 67–75, 2016.

OH, W. et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. **Journal of Pediatrics**, v. 147, n. 6, p. 786–790, 2005.

OLABARRIETA, I. et al. Hospital admission due to respiratory viral infections in moderate preterm, late preterm and term infants during their first year of life. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 43, n. 5, p. 469–473, 2015.

OLICKER, A. et al. Have Changing Palivizumab Administration Policies Led to More Respiratory Morbidity in Infants Born at 32-35 Weeks? **Journal of Pediatrics**, v. 171, p. 31–37, 2016.

OOSTENBRINK, R. et al. Health-related quality of life of pre-school children with wheezing illness. **Pediatric Pulmonology**, v. 41, n. 10, p. 993–1000, 2006.

PAPOUTSAKIS, C. et al. Childhood Overweight/Obesity and Asthma: Is There a Link? A Systematic Review of Recent Epidemiologic Evidence. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 113, n. 1, p. 77–105, 2013.

PÉREZ-YARZA, E. G. et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 26, n. 8, p. 797–804, 2015.

PRINCIPI, N.; DI PIETRO, G. M.; ESPOSITO, S. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1–13, 2018.

PROIETTI, E. et al. Can infant lung function predict respiratory morbidity during the

first year of life in preterm infants? **European Respiratory Journal**, v. 43, n. 6, p. 1642–1651, 2014.

PURISCH, S. E.; GYAMFI-BANNERMAN, C. Epidemiology of preterm birth. **Seminars in Perinatology**, v. 41, n. 7, p. 387–391, 2017.

RAASCHOU-NIELSEN, O. et al. Long-term exposure to indoor air pollution and wheezing symptoms in infants. **Indoor Air**, v. 20, n. 2, p. 159–167, 2010.

RAHERISON, C. et al. Pesticides Exposure by Air in Vineyard Rural Area and Respiratory Health in Children: A pilot study. **Environmental Research**, v. 169, p. 189–195, 2019.

REIS, G. G. et al. Prevalence and risk factors for wheezing in Salvador, Brazil: A population-based study. **Qjm**, v. 108, n. 3, p. 213–218, 2015.

RIGO, V.; LEFEBVRE, C.; BROUX, I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Pediatrics**, v. 175, n. 12, p. 1933–1942, 2016.

SADOVSKY, A. D. I. DE et al. Socioeconomic inequality in preterm birth in four Brazilian birth cohort studies. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n. 1, p. 15–22, 2018.

SIGURS, N. et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. **Thorax**, v. 65, n. 12, p. 1045–1052, 2010.

SINDIČIĆ DESSARDO, N. et al. Paths of causal influence from prenatal inflammation and preterm gestation to childhood asthma symptoms. **Journal of Asthma**, v. 56, n. 8, p. 823–832, 2019.

STEURER, M. A. et al. Cohort study of respiratory hospital admissions, air quality and sociodemographic factors in preterm infants born in California. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 34, n. 2, p. 130–138, 2020.

SVEDENKRANS, J. et al. **Physiology and predictors of impaired gas exchange in infants with bronchopulmonary dysplasia.** [s.l: s.n.]. v. 200

SZULMAN, G. A. et al. Recurrent wheezing: prevalence and associated factors in infants from Buenos Aires City, Argentina. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, v. 74, n. 6, p. 419–426, 2017.

TEIJEIRO, A. et al. The relationship between second-hand smoke and wheezing in infants from Córdoba, Argentina. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 48, n. 1, p. 42–47, 2020.

TUMBA, K. et al. Temporal trend of hospitalizations for acute bronchiolitis in infants under one year of age in Brazil between 2008 and 2015. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.

VAN BRUSSELEN, D. et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? **European Journal of Pediatrics**, 2021.

WU, P. et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 178, n. 11, p. 1123–1129, 2008.

YILMAZ, O. et al. Secondhand tobacco smoke and severity in wheezing children: Nasal oxidant stress and inflammation. **Journal of Asthma**, v. 55, n. 5, p. 477–482, 2018.

## Apêndice A Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### MATERNIDADE DARCY VARGAS TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A pesquisa "Avaliação da morbidade respiratória em prematuros aos 2 anos de idade: coorte prospectiva da Maternidade Darcy Vargas (*Prevention and Evaluation of Prematurity Respiratory Stress*)" tem por objetivo comparar a ocorrência de sintomas respiratórios entre bebês prematuros e saudáveis até os 2 anos de idade. A pesquisa será realizada através de um questionário fechado sobre acontecimentos no parto, durante a internação e em visitas posteriores no ambulatório.

A participação no estudo é isenta de despesas e o paciente não receberá benefício financeiro por participar da pesquisa

Se o (a) senhor (a) aceitar que a criança sob sua responsabilidade participe do estudo, será necessário que responda um questionário com perguntas referentes ao estado de saúde da criança.

O Sr. (a) pode recusar-se a participar da pesquisa e não haverá nenhuma alteração no atendimento à criança.

Em caso de dúvida contactar Dr Tiago Neves Veras Fone (47)984015773

A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt. Endereço Rua Xavier Arp s/nº Bairro Boa Vista, CEP 89227-680, Joinville-SC. - Telefone 3461 5500

---

Dr Tiago Neves Veras

Pesquisador principal

---

Assinatura do responsável pela criança

## Apêndice B Questionário de inclusão estudo PEPS

### ENTREVISTA – INCLUSÃO ESTUDO PEPS

Critérios Inclusão (CASO E CONTRLE): < 37 Semanas (Capurro), residir Joinville, aceitar TCLE

Data coleta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Entrevista nº: \_\_\_\_\_

Nome Completo da mãe: \_\_\_\_\_ RA: \_\_\_\_\_

Contato (2): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome da criança \_\_\_\_\_

IDADE MATERNA	0- 10 a 20 anos 1- 21 a 30 anos 2- 31 a 35 anos 3- 36 a 40 anos 4- mais de 40 anos 5- indefnido
RAÇA/COR (AUTO-DECLARADA)	0- Branca 1- Negra 2- Parda 3- Amarela 4- Indígena 5- Ignorada
ESCOLARIDADE (ESTUDOU ATÉ QUE SÉRIE)	0 - Zero e quatro anos 1- Cinco a oito anos 2- Nove ou mais
ESTADO CIVIL	0- Solteira 1- Casada 2- União estável 3- Separada 4- Divorciada 5- Viúva
PROFISSÃO	0- Desempregada 1- Autônoma 2- Outra (especificar):
RENDA FAMILIAR	0- Não possui 1- Menos de 1 SM (<R\$936) 2- 1 a 1,9 SM (R\$937-1873) 3- 2 a 4,9 SM (R\$ 1874-4684) 4- Mais de 5SM (>R\$4865) 5- Não Informada

TABAGISMO NA GESTAÇÃO	0- Não 1- Sim, menos de 10 cigarros/dia 2- Sim, mais de 10 cigarros/dia
CONSUMO DE ALCÓOL (fermentados, destilados)	0- Não 1- Sim, menos de 3 doses na semana 2- Sim, mais de 3 doses da semana
USO DE DROGAS (maconha, crack, cocaína)	0- Não 1- Sim
MEDICAÇÕES CONTROLADAS	0- Não 1- Sim (especificar):
ATIVIDADE FÍSICA REGULAR (três por semana)	0- Não 1- Sim
INFECÇÃO URINÁRIA RELATADA	0- Não 1- Sim
DIABETES PRÉVIO	0- Não 1- Sim
HIPERTENSÃO ARTERIAL RELATADA	0- Não 1- Sim
OUTRA MORBIDADE	0- Não 1- Sim (especificar):

PRESEÇA DE DHEG	0- Não 1- Sim
DIABETES GESTACIONAL	0- Não 1- Sim
INFECÇÃO URINÁRIA	0- Não 1- Sim
HEMORRAGIA ANTE-PARTO	0- Não 1- Sim
CORTICÓIDE ANTE-NATAL	0- Não 1- Sim, parcial 2- Sim, completo
GESTAÇÃO MÚLTIPLA	0- Não 1- Sim
PARTO PREMATURO ANTERIOR	0- Não 1- Sim
VIA DO PARTO	0- Vaginal 1- Cesárea
RUPREME	0- Não 1- Sim, menos de 18 horas 2- Sim, mais de 18 horas
USO DE ANTIBIÓTICO	0- Não 1- Sim

SEXO MASCULINO	0- Não 1- Sim
PESO (gramas)	
ESTATURA (centímetros)	
IDADE GESTACIONAL (semanas)	
ADEQUAÇÃO	0- AIG 1- FIG 2- GIG
APGAR 1º MINUTO	
APGAR 5º MINUTO	

## Apêndice C Questionário de inclusão estudo PEPS UTI Neonatal

### ENTREVISTA – ESTUDO PEPS PREMATUROS DA UTI NEONATAL Critérios Inclusão (CASO): < 37 Semanas (Capurro), residir Joinville, aceitar TCLE

Data coleta: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Entrevista nº: \_\_\_\_\_

Nome Completo da mãe: \_\_\_\_\_ RA: \_\_\_\_\_

Contato (2): \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Data de nascimento \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome da criança \_\_\_\_\_

SEXO MASCULINO	0- Não 1- Sim
PESO (gramas)	
ESTATURA (centímetros)	
IDADE GESTACIONAL (semanas)	
ADEQUAÇÃO	0- AIG 1- FIG 2- GIG
APGAR 1º MINUTO	
APGAR 5º MINUTO	

CRIB ADMISSÃO	
MEMBRANA HIALINA	0- Não 1- Sim
SURFACTANTE	0- Não 1- Sim
SEPSIS PRECOCE	0- Não 1- Sim
SEPSIS TARDIA	0- Não 1- Sim
PERSISTÊNCIA DE CANAL ARTERIAL	0- Não 1- Sim
TRATAMENTO DE PCA CLÍNICO	0- Não 1- Sim
TRATAMENTO DE PCA CIRÚRGICO	0- Não 1- Sim
TEMPO PARA DIETA ENTERAL (DIAS)	
IDADE DE INÍCIO DE NPT (DIAS)	
IDADE DE DIETA PLENA (DIAS)	
IDADE DE PESO RECUPERADO	
USO DE VNI	0- Não 1- Sim
TEMPO DE VNI (DIAS)	
USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA	0- Não 1- Sim
TEMPO DE VM (DIAS)	
TEMPO TOTAL DE OXIGÊNIO (DIAS)	
HEMORRAGIA PERIVENTRICULAR	0- Não 1- Sim
PRESENÇA DE ROP	0- Não 1- Sim
ENTEROCOLITE NECROTIZANTE	0- Não 1- Sim
LEUCOMALÁCIA	0- Não 1- Sim
PESO À ALTA (GRAMAS)	
IGC À ALTA (SEMANAS)	

## Apêndice D Questionário de inclusão estudo PEPS ambulatório

### ENTREVISTA – ESTUDO PEPS PREMATUROS DA UTI NEONATAL Critérios Inclusão (CASO): < 37 Semanas (Capurro), residir Joinville, aceitar TCLE

Data coleta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Entrevista nº: \_\_\_\_\_

Nome Completo da mãe: \_\_\_\_\_ RA: \_\_\_\_\_

Contato (2): \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Estatura \_\_\_\_\_

Nome da criança \_\_\_\_\_

Neocessidade de Oxigênio domiciliar		0- Não 1- Sim
Tempo de oxigênio domiciliar (dias)		
Uso de sonda nasointestinal		0- Não 1- Sim
Uso de Gastrostomia		0- Não 1- Sim
Alimentação materna exclusiva (dia)		
Quantos episódios de sibilância		
Idade do primeiro episódio (meses)		
Visita ao pronto-socorro		
Sala de observação		
Hospitalização		
Idade da hospitalização (meses)		
Motivo da hospitalização		0- Não respiratória 1- Bronquite VSR+ 2- Bronquite VSR negativo 3- Outras causas respiratórias 4- Causas cirúrgicas
Neocessidade de oxigênio		
Neocessidade de UTI		
Uso de broncodilatadores		
Uso de corticoide oral		
Uso de corticoide inalatório		
Ingresso na creche		
Idade de Ingresso na creche (meses)		
Despertar noturno		



## Anexo 1 Parecer Consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da morbidade respiratória em prematuros aos 2 anos de idade: coorte prospectiva da Maternidade Darcy Vargas (Prevention and Evaluation of Prematurity Stress - Estudo PEPS)

**Pesquisador:** Tiago Neves Veras

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 80352417.8.0000.5363

**Instituição Proponente:** SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.438.754

#### Apresentação do Projeto:

Os eventos adversos de baixo peso ao nascimento na saúde respiratória das crianças já estão bem documentados em literatura, porém mais recentemente o interesse pelas consequências observadas em bebês grandes para idade gestacional têm aumentado<sup>1,2</sup>. A ocorrência de nascimentos de bebês Grandes para Idade Gestacional (GIG ; acima do percentil 90) está relacionada a risco aumentado de diabetes tipo 2, sobrepeso e, possivelmente, asma. O sobrepeso é uma variável independente para risco aumentado de asma, porém a associação entre GIG e incidência de asma permanece desconhecida<sup>3,4</sup>. A ocorrência de eventos perinatais pode determinar grau significativo de morbidade respiratória neste grupo de crianças, com maior número de visitas hospitalares, internações, absenteísmo escolar e óbitos.

Recentemente, houve um incremento considerável na tecnologia do cuidado ao pré-termo na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, fato que garantiu maior sobrevivência a este grupo de pacientes. Todavia, a incidência de doenças crônicas as quais envolvem desde déficit de crescimento, atraso do desenvolvimento, doença pulmonar crônica têm tido redução mais discreta. Dessa forma, o adequado seguimento após a alta hospitalar representa uma extensão destes cuidados empregados na UTI neonatal. Na realidade brasileira ainda são escassos dados deste tipo de seguimento, representando este um desafio de saúde pública dos mais relevantes.

A transposição da realidade assistencial de países desenvolvidos, como Estados Unidos, Reino

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N  
**Bairro:** Boa Vista **CEP:** 89.227-680  
**UF:** SC **Município:** JOINVILLE  
**Telefone:** (47)3461-5560 **Fax:** (47)3461-5533 **E-mail:** cephrhds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 2.438.754

Unido e Canadá, para o nosso país, não é factível na prática. Faz-se necessário estabelecer prioridades no acompanhamento após a alta, definindo as situações mais prevalentes em nosso meio e direcionando cuidados em todo Brasil.

**Crerios de inclusão (controles):** recém-nascidos maiores de 37 semanas de idade gestacional (Data da última menstruação – DUM; ultrassonografia obstétrica precoce, Método de Capurro), procedentes de Joinville. Serão coletados 2 controles para cada caso.

**Crerios de exclusão:** perda de seguimento.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Geral:** Avaliar prospectivamente os agravos respiratórios na população de prematuros até os 2 anos de idade;

- a. Comparar com controles normais episódios de sibilância recorrente, hospitalizações, visitas a sala de emergência ;
- b. Comparar com controles normais o uso de terapia broncodilatador, uso de corticoterapia, uso de antibioticoterapia.

**Objetivos Específicos:** Analisar aspectos perinatais relacionados à incidência de Displasia Broncopulmonar;

- c. Realização do pré-natal, número de consultas, peso ao nascimento, sorologia STORCH, via de parto  
Analisar aspectos relacionados à assistência neonatal e incidência de Displasia Broncopulmonar
- d. Uso de ventilação não-invasiva, estratégias de ventilação, tempo de oxigenioterapia, tempo de permanência hospitalar

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Análise crítica de riscos e benefícios**

O presente projeto não representa riscos diretos para os envolvidos devido à sua característica de coorte prospectiva (seguimento e aplicação de questionário), integrada e de ampliação da assistência de grupo infantil de elevado risco para morbidade respiratória.

Apresenta outrossim aspectos de benefício na medida que pode gerar dados os quais promovam o questionamento de hipóteses para futuras pesquisa prospectivas sobre o tema em questão.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma coorte prospectiva tipo caso-controle, iniciada ao nascimento e mantida até os 2 anos de vida, completos, com possibilidade de extensão para primeira infância. Este seguimento ocorrerá por meio ambulatorial e em pacientes internados de 01 de janeiro de 2018 a 31 de

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N  
**Bairro:** Boa Vista **CEP:** 89.227-680  
**UF:** SC **Município:** JOINVILLE  
**Telefone:** (47)3461-5560 **Fax:** (47)3461-5533 **E-mail:** cephrhs@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 2.438.754

dezembro de 2018.

Variáveis observadas: peso ao nascer, idade gestacional (em semanas), dados relativos a gestação (paridade, aborto, comorbidades, gestação de risco). Nas visitas ambulatoriais serão questionados sobre visitas ao pronto-socorro, internações, uso de corticoide oral, hospitalizações.

Local da pesquisa: Maternidade Darcy Vargas, Joinville, Santa Catarina (MDV). Trata-se de instituição a qual presta serviços materno-infantis em Santa Catarina, sendo referência estadual, com abrangência em toda região norte do Estado de Santa Catarina, com cerca de 700 partos/mês.

Os dados obtidos serão inseridos num banco de dados no Microsoft Excel® para Mac (2011) e analisados estatisticamente com o uso do software Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Serão utilizadas análises de regressão logística bivariada e multivariada para comparar os fatores de risco entre prematuros e controles<sup>14,15</sup>. Os resultados serão apresentados como OR e IC 95%. As variáveis serão apresentadas com valores significativos para o desfecho descrito. Valores de 0,05 serão considerados significantes.

Diariamente, será gerado um relatório no sistema Micromed® (Ferramentas >> relatório de nascidos vivos >>> < 37 semanas), em busca de nascimentos prematuros procedentes de Joinville. Em seguida, serão convidados a participar do estudo famílias com bebês prematuros e famílias com bebês a termo (controles). Serão utilizados questionários fechados para coleta de dados de bebês prematuros e seus respectivos controles, por meio de relatório diário gerado na ferramenta eletrônica MicroMed®.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta os documentos porém são necessários ajustes.

**Recomendações:**

Rever o termo de compromisso do pesquisador responsável onde cita a 196/96.

No TCLE, colocar o nome do projeto, e os dados como numero de documentos do pesquisador e do sujeito da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado a partir do reenvio dos documentos com as recomendações solicitadas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Recomendações do relator acatadas e reenviado o projeto corrigido conforme solicitado.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

<b>Endereço:</b> Rua Xavier ARP, SN		
<b>Bairro:</b> Boa Vista		<b>CEP:</b> 89.227-680
<b>UF:</b> SC	<b>Município:</b> JOINVILLE	
<b>Telefone:</b> (47)3461-5560	<b>Fax:</b> (47)3461-5533	<b>E-mail:</b> cephrhds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 2.438.754

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Brochura Pesquisa	Projeto_atualizado_TiagoVeras_12deze mbro2017.docx	14/12/2017 14:06:46	Jaqueline Barp	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1033485.pdf	26/11/2017 21:13:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Tiago_Neves_Veras_pdf.pdf	26/11/2017 21:12:27	Tiago Neves Veras	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Assinada_MDV_Tiago_Neves_Veras.pdf	26/11/2017 21:09:59	Tiago Neves Veras	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MATERNIDADE_DARCY_VARGAS_pdf.pdf	13/11/2017 23:38:09	Tiago Neves Veras	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR_RESPONSAVEL_pdf.pdf	13/11/2017 23:37:56	Tiago Neves Veras	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 14 de Dezembro de 2017

---

Assinado por:  
Jaqueline Barp  
(Coordenador)

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N  
Bairro: Boa Vista CEP: 89.227-680  
UF: SC Município: JOINVILLE  
Telefone: (47)3461-5560 Fax: (47)3461-5533 E-mail: cephrds@gmail.com

## Anexo 2 Artigo submetido para publicação – Disciplina Seminário Integrados Avançados (em análise, acesso 15/07/21)

### Título

SIBILÂNCIA RECORRENTE NOS DOIS PRIMEIROS ANOS DE VIDA EM PREMATUROS TARDIOS.

### Title

RECURRENT WHEEZING IN THE FIRST TWO YEARS OF LIFE IN LATE PRETERMS.

### Autores

Veras, Tiago Neves<sup>1</sup>; Cagliari, Patrícia Zanotelli<sup>1</sup>; Silva, Jean Carl<sup>2</sup>

### RESUMO

As doenças respiratórias são bastante comuns na infância e podem apresentar alta morbidade. Prematuros cada vez mais jovens tem obtido sucesso em sobrevida, fato este que representa um desafio em seu manejo. Sibilância recorrente (SR) constitui um dos diagnósticos sindrômicos mais comuns nos dois primeiros anos de vida. A sibilância recorrente no primeiro ano de vida pode ser definida como 3 episódios de diagnosticados por um médico neste período. Além da prematuridade, a infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e o tabagismo passivo têm correlação positiva com sibilância recorrente. A prevenção da broncodisplasia é um desafio permeado por diversos fatores de risco e deve ser buscado para que os custos que as comorbidades associadas reduzam.

Palavras-chaves: prematuridade, sibilância recorrente, infância

### ABSTRACT

Respiratory diseases are quite common in childhood and may present high morbidity. More and more young premature infants have been successful in survival, a fact that represents a challenge in their management. Recurrent wheezing (SR) is one of the most common syndromic diagnoses in the first two years of life. Recurrent wheezing in the first year of life can be defined as 3 episodes diagnosed by a physician in this period. In addition to prematurity, respiratory syncytial virus (RSV) infection and passive smoking have a positive correlation with recurrent wheezing. The prevention of bronchodysplasia is a challenge permeated by several risk factors and should be sought so that the costs that the associated comorbidities reduce

Keywords: prematurity, recurrent wheezing, childhood

- 
1. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville, Joinville, Santa Catarina, Brasil.
  2. Doutor em Ciências Médicas Universidade de São Paulo. Professor Programa de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville, Joinville, Santa Catarina, Brasil.

E-mail para correspondência:  
[tnveras@hotmail.com](mailto:tnveras@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias são bastante comuns na infância e podem apresentar alta morbidade. Os cuidados intensivos neonatais apresentaram considerável evolução nas últimas décadas, sobretudo em prevenção de complicações tais como Displasia Broncopulmonar e Retinopatia da Prematuridade.(BLENCOWE et al., 2013) Prematuros cada vez mais jovens tem obtido sucesso em sobrevida, fato este que representa um desafio em seu manejo. Estratégias de ventilação mais permissivas, uso de oxigenioterapia suplementar mais parcimoniosa, cuidados com nutrição neonatal e suporte multidisciplinar tem alterado o panorama no manejo neonatal de bebês extremamente prematuros (RNEPT), menores de 28 semanas. (I et al., 2013)

A prematuridade encontra-se associada com várias intercorrências neonatais, bem como representa um elevado risco para doenças respiratórias na infância e este risco é maior entre os RNEPT.(PRIANTE et al., 2016) Todavia, prematuros mais tardios, com idade gestacional acima de 32 semanas (RNPT), podem apresentar morbimortalidade respiratórias consideráveis, especialmente bronquiolite viral aguda, sibilância recorrente e pneumonias bacterianas. (CIUFFINI; ROBERTSON; TINGAY, 2018)

A maioria dos episódios de sibilância tem como principais fatores de risco a prematuridade, fatores genéticos, exposição ambiental a alérgenos (ESCOBAR et al., 2004) e ingresso precoce nas creches (RABINOVITCH et al., 2014) dentre outros. Sibilância recorrente (SR) constitui um dos diagnósticos sindrômicos mais comuns nos dois primeiros anos de vida. (SIMÕES et al., 2018) Segundo dados do The International Study of Wheezing in Infants (EISL), o qual padronizou critérios de investigação e diagnóstico, SR é definida como três ou mais episódios de sibilância no primeiro ano de vida. (J. et al., 2016)

Estudos de coorte prospectivos têm objetivado identificar as principais associações no desenvolvimento de SR em crianças, especialmente nos prematuros (CIUFFINI; ROBERTSON; TINGAY, 2018), visando inclusive desenhar desfechos compatíveis com seguimento clínico posterior. As medidas de função pulmonar, número de internações, óbitos por causas respiratórias representam variáveis de destaque nos estudos mais atuais.

O objetivo desta revisão foi avaliar a incidência de SR em prematuros tardios,

bem como estabelecer possíveis fatores de risco e desfechos respiratórios de relevância clínica.

## DESENVOLVIMENTO

As referências para esta revisão foram identificadas no PubMed utilizando os termos "Displasia Broncopulmonar", "Sibilância Recorrente", "Prematuridade tardia", "Prematuro", "Seguimento", "Desfechos Respiratórios", "Função Pulmonar". Foram incluídos estudos tipo Ensaios clínicos, Revisões sistemáticas, Meta-análises, Ensaios de Coortes; publicados nos últimos 10 anos, em língua inglesa. Os artigos *ahead of print* também foram incluídos.

Os artigos foram extraídos pelo próprio pesquisador, revisados de forma independente e, quando necessário, feito contato por meio de correio eletrônico com os autores originais ou periódicos respectivos para esclarecimento de dúvidas pertinentes.

As principais variáveis pesquisadas foram: prevalência de prematuridade, displasia broncopulmonar, número de visitas ao pronto-socorro, episódios de sibilância, internações por causa respiratória, internações em unidade de terapia intensiva, dados de função pulmonar.

Como já demonstrada na própria seleção dos tipos de estudo, com ênfase em modelos de maior poder estatístico (excluindo relatos de casos, experiências pessoais); buscou-se minimizar o risco de vieses. Ainda assim, os resultados obtidos a partir do presente estudo devem ser extrapolados com cautela, tendo em vista a limitação do idioma, período do tempo utilizado e única plataforma de banco de dados.

A definição clínica de broncodisplasia pulmonar vem sendo alvo de intenso debate desde 2000 e um consenso datado daquela época definiu broncodisplasia como a necessidade de suporte ventilatório por pelo menos 28 dias de vida. (EL MAZLOUM et al., 2014; PRIANTE et al., 2016) A inflamação alveolar associada a fibrose broncopulmonar denominada de broncodisplasia típica decorrente da ventilação mecânica agressiva não é tão prevalente nos dias atuais. Esse conceito vem sendo sobreposto pela nova definição de broncodisplasia que relata uma simplificação estrutural dos alvéolos decorrente da interrupção do processo de formação no estágio sacular. (PAPERS et al., 2015) A interrupção do crescimento

alveolar normal ainda não tem o seu mecanismo elucidado e a necessidade de estudos prospectivos, amostras para biomarcadores, assim como estudos que possam avaliar a severidade e a progressão da doença pulmonar ainda não estão disponíveis. (MAITRE et al., 2015)

A sibilância recorrente no primeiro ano de vida pode ser definida como 3 episódios de diagnosticados por um médico neste período. (J. et al., 2016)

A doença nos dois primeiros anos de vida apresenta diversos fatores de risco, podendo ser considerada uma doença multifatorial. Entre os diversos fatores de risco associados ao seu desenvolvimento, o mais importante é a prematuridade, já que esse fator também está associado ao desenvolvimento pulmonar anormal e sequelas para toda a vida. (MAUSKOPF et al., 2016) O baixo peso ao nascimento, história familiar, exposição ao tabagismo infecção por vírus sincicial respiratório (VSR) e também contribuem consideravelmente para o desenvolvimento da doença. (PÉREZ-YARZA et al., 2015) Dentre os fatores de risco encontrados por Kumar *et al.*, os mais significativos são: tabagismo materno, tabagismo passivo pós-natal, parto cesáreo, presença de corioamnionite, uso intraparto de antibióticos, uso de esteroides, complicações durante a gestação (hipertensão crônica, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hemólise, enzimas hepáticas elevadas e redução na contagem de plaquetas, diabetes gestacional, ruptura prematura de placenta ou incompetência cervical). (KUMAR et al., 2008) Alguns pacientes prematuros podem permanecer assintomáticos durante a vida adulta, mas podem ser severamente influenciados e terem seus sintomas desencadeados pela exposição a fatores ambientais como o tabagismo. (EL MAZLOUM et al., 2014) No entanto, apesar do maior cuidado com o uso de suplementação de oxigênio com a menor fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) possível, estudos demonstram que a prematuridade *per se* é um fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças respiratórias. (ISLAM et al., 2015; KUMAR et al., 2008) Estudos recentes demonstraram que ainda não há evidências suficientes sugerindo que uma das duas formas: pressão nasal intermitente ou o uso da cânula nasal de alto fluxo possa realmente fazer diferença na redução da doença pulmonar crônica a longo prazo. (MAITRE et al., 2015) Além da idade gestacional, peso de nascimento, sexo masculino e duração do suporte ventilatório no período neonatal constituem. (V.C. et al., 2004)

O crescente aumento da prematuridade ocasionou um aumento na prevalência da broncodisplasia pulmonar, que afeta cerca de 25% dos prematuros



nascidos com menos de 1.500gr e no caso dos pacientes menores de 26 semanas de idade gestacional, essa condição chega a afetar 68% dos recém-nascidos. (EL MAZLOUM et al., 2014; STOCKS; HISLOP; SONNAPPA, 2013)

Além da prematuridade, a infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e o tabagismo passivo têm correlação positiva com sibilância recorrente. (SIMÕES et al., 2018) A associação entre prematuridade tardia e a asma pode ser encontrada até os 7-8 anos de idade, com impactos na função pulmonar quando comparada em crianças a termo. (MORATA-ALBA et al., 2019)

Em termos de severidade, a frequência de hospitalizações no primeiro ano de vida por quadros obstrutivos é significativamente maior no grupo de prematuros tardios. (KWINTA; PIETRZYK, 2010) Smith *et. Al* descreveram 49% de re-hospitalização no primeiro ano de vida em prematuros com displasia broncopulmonar. (V.C. et al., 2004)

De todas as doenças pulmonares relacionada a obstrução de fluxo de ar, a broncodisplasia é a que surge mais cedo e que provavelmente tem maior duração, por isso a prevenção de seu aparecimento é tão importante. (EL MAZLOUM et al., 2014) A prevenção da disfunção pulmonar ganhou força com a implantação do uso de esteroides antenatais para a maturação pulmonar assim como o uso de terapia suplementar com o uso de surfactantes durante as primeiras horas de vida. (ISLAM et al., 2015)

A inflamação brônquica persiste ao longo da vida adulta e muitas vezes, esses adultos nunca chegam a atingir a função pulmonar esperada e podem ter uma morbidade maior em relação a doenças pulmonares ao longo da vida adulta levando ao declínio da condição respiratória em um ritmo acelerado. (STOCKS; HISLOP; SONNAPPA, 2013)

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A prevenção da broncodisplasia é um desafio permeado por diversos fatores de risco e deve ser buscado para que os custos que as comorbidades associadas reduzam. Como essa doença persiste ao longo da vida destes pacientes, com a redução da sua prevalência, busca-se atingir uma redução de todos os custos envolvidos, sejam eles financeiros no sistema de saúde (público ou privado) ou por absenteísmo escolar e laboral. (EL MAZLOUM et al., 2014)

## REFERÊNCIAS

BLENCOWE, H. et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. **Reproductive Health**, v. 10, n. Suppl 1, p. S2, 2013.

CIUFFINI, F.; ROBERTSON, C. F.; TINGAY, D. G. How best to capture the respiratory consequences of prematurity? **European Respiratory Review**, v. 27, n. 147, p. 170108, 2018.

EL MAZLOUM, D. et al. Chronic lung disease of prematurity: Long-term respiratory outcome. **Neonatology**, v. 105, n. 4, p. 352–356, 2014.

ESCOBAR, G. J. et al. Richardson score predicts short-term adverse respiratory outcomes in newborns  $\geq 34$  weeks gestation. **Journal of Pediatrics**, v. 145, n. 6, p. 754–760, 2004.

I, C. A. et al. Formação e Avaliação de Desempenho de Estudantes de Medicina. v. 37, n. 4, p. 526–539, 2013.

ISLAM, J. Y. et al. Understanding the short- and long-term respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 2, p. 134–156, 2015.

J., M. et al. Prevalence, severity, and treatment of recurrent wheezing during the first year of life: A cross-sectional study of 12,405 Latin American infants. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 8, n. 1, p. 22–31, 2016.

KUMAR, R. et al. Prematurity, chorioamnionitis, and the development of recurrent wheezing: A prospective birth cohort study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 121, n. 4, 2008.

KWINTA, P.; PIETRZYK, J. J. Preterm birth and respiratory disease in later life. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 4, n. 5, p. 593–604, 2010.

MAITRE, N. L. et al. Respiratory consequences of prematurity: Evolution of a diagnosis and development of a comprehensive approach. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 5, p. 313–321, 2015.

MAUSKOPF, J. et al. **Respiratory syncytial virus hospitalizations in healthy preterm infants**. [s.l: s.n.]. v. 35

MORATA-ALBA, J. et al. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32–35 weeks. **European Journal of Pediatrics**, 2019.

PAPERS, I. et al. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at MEMORIAL UNIV OF NEWFOUNDLAND on November 10, 2013. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 12, n. 1, p. 1–17, 2015.

PÉREZ-YARZA, E. G. et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 26, n. 8, p. 797–804, 2015.

PRIANTE, E. et al. Respiratory Outcome after Preterm Birth : A Long and Dif fi cult Journey. p. 1040–1042, 2016.

RABINOVITCH, N. et al. Predictors of asthma control and lung function responsiveness to step 3 therapy in children with uncontrolled asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 2, p. 350–356, 2014.

SIMÕES, M. C. R. DOS S. et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. **Jornal de Pediatria**, n. xx, p. 1–8, 2018.

STOCKS, J.; HISLOP, A.; SONNAPPA, S. Early lung development: Lifelong effect on respiratory health and disease. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 9, p. 728–742, 2013.


V.C., S. et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. **Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 6, p. 799–803, 2004.

## Anexo 3 Artigo publicado linha de pesquisa

ORIGINAL ARTICLE

ARQUIVOS BRASILEIROS DE  
Oftalmologia**Validation of ROPScore to predict retinopathy of prematurity among very low birth weight preterm infants in a southern Brazilian population**

Validação de um escore (ROPScore) capaz de prever a ocorrência da retinopatia da prematuridade em prematuros de baixo peso no sul do Brasil

Patricia Zanotelli Cagliari<sup>1</sup> , Vanessa Carvalho Lucas<sup>1</sup>, Isabela Carolina Borba<sup>1</sup>, Danieli Mayumi Kimura Leandro<sup>1</sup>, Carmem Luiza Gascho<sup>1</sup>, Tiago Neves Veras<sup>2</sup>, Jean Carl Silva<sup>3</sup>, João Borges Fortes Filho<sup>4</sup>

1. Maternidade Darcy Vargas, Faculdade de Medicina, Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC, Brazil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC, Brazil.

3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

4. Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

**RESUMO | Objetivos:** Avaliar a sensibilidade, especificidade e os valores de pontos de corte do ROPScore, um escore baseado em fatores de risco cumulativos capaz de prever a ocorrência da retinopatia da prematuridade em prematuros de baixo peso no sul do Brasil. **Métodos:** Estudo retrospectivo por meio de análise de prontuários de todos os prematuros com peso ao nascer  $\leq 1500$ g e/ou idade gestacional  $\leq 32$  semanas selecionados para retinopatia da prematuridade em duas instituições brasileiras entre agosto de 2009 e dezembro de 2015. **Resultados:** O estudo incluiu 322 pacientes. A média do peso ao nascer foi de  $1181,8 \pm 292,5$  gr e a idade gestacional média foi de  $29,5 \pm 2,3$  semanas. A incidência de retinopatia da prematuridade em qualquer estágio e retinopatia da prematuridade grave foi de 68,3% e 17%, respectivamente. Os valores do ROPScore variaram de 8,7 a 19,9. O melhor ponto de corte para sensibilidade e especificidade foi estabelecido em 11 para retinopatia da prematuridade em qualquer estágio e 14,5 para retinopatia da prematuridade grave. Para retinopatia da prematuridade em qualquer estadiamento, o ROPScore apresentou sensibilidade de 98,6% (95%IC 97,9-99,3) e especificidade de 35,3% (95%IC 32,3-38,3), valor preditivo positivo (VPP) de 76,6% (95%IC 74,0-79,2) e valor preditivo negativo de 92,3% (IC95% 90,6-94,0). Para retinopatia da prematuridade grave, foi registra-

da sensibilidade de 100%, especificidade de 57,3% (95%IC 54,2-60,4), valor preditivo positivo de 22% (95%IC 19,4-24,6) e valor preditivo negativo de 100%. Os pontos de corte identificaram corretamente todos os pacientes que desenvolveram qualquer estágio ou retinopatia da prematuridade grave no estudo. **Conclusão:** O ROPScore foi importante para detectar pacientes prematuros com risco de retinopatia da prematuridade. Nesta população, o ROPScore detectou todos os pacientes em risco para qualquer retinopatia da prematuridade em estágio e retinopatia da prematuridade grave. Este estudo mostrou valores semelhantes aos descritos anteriormente, validando com sucesso a ROPScore para detecção precoce de retinopatia da prematuridade em prematuros de muito baixo peso.

**Descritores:** Recém-nascido prematuro; Retinopatia da prematuridade; Baixo peso ao nascer; Fatores de risco; ROPScore; Índice de gravidade de doença; Cegueira

**ABSTRACT | Purposes:** To evaluate the sensitivity, specificity, and cutoff points for the ROPScore, which is based on cumulative risk factors for the prediction of retinopathy of prematurity (ROP), in a population of very low birth weight (BW) preterm infants in southern Brazil. **Methods:** The medical records of all preterm infants with a very low birth weight  $\leq 1,500$  g and/or gestational age  $\leq 32$  weeks screened for retinopathy of prematurity in two Brazilian institutions between August 2009 and December 2015 were retrospectively reviewed. ROPScores were calculated using birth weight and gestational age, the use of oxygen therapy with mechanical ventilation, and weight gain proportional to birth weight, as measured at postpartum week six and the need for blood transfusions. **Results:** The study cohort included 322 infants with a mean birth weight of  $1181.8 \pm 292.5$  g and mean gestational age of  $29.5 \pm 2.3$  weeks. The incidences of any stage of retinopathy of prematurity and severe retinopathy of prematurity were 68.3% and 17%, respectively. ROPScore values ranged from 8.7 to 19.9. The best cutoff point for sensitivity and specificity

Submitted for publication: July 26, 2018

Accepted for publication: January 29, 2019

**Funding:** No specific financial support was available for this study.**Disclosure of potential conflicts of interest:** None of the authors have any potential conflicts of interest to disclose.**Corresponding author:** Patricia Zanotelli Cagliari.Department of Ophthalmology, Maternidade Darcy Vargas - Secretaria Estadual de Saúde SES/SC - Rua Miguel Couto 44 - Joinville, SC - 89202-190 - Brazil  
E-mail: patzco@hotmail.com**Approved by the following research ethics committee:** Hospital Regional Hans Dieter Schmidt da Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina (# 30507514.5.0000.5363). This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

476 Arq Bras Oftalmol. 2019;82(6):476-80

<http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20190093>

was 11 for any stage of retinopathy of prematurity and 14.5 for severe retinopathy of prematurity. For any stage of retinopathy of prematurity, the sensitivity and specificity of the ROPScore were 98.6% (95% confidence interval = 97.9%-99.3%) and 35.3% (95% confidence interval = 32.3%-38.3%), with a positive predictive value of 76.6% (95% confidence interval = 74.0%-79.2%) and a negative predictive value of 92.3% (95% confidence interval = 90.6%-94.0%). For severe retinopathy of prematurity, the sensitivity was 100% and specificity was 57.3% (95% confidence interval = 54.2%-60.4%), with positive predictive value of 22% (95% confidence interval = 19.4%-24.6%) and negative predictive value of 100%. The cutoff points correctly identified all infants that developed severe retinopathy of prematurity in this cohort. **Conclusions:** The ROPScore was useful to identify preterm babies at risk for retinopathy of prematurity. In this population, the ROPScore detected all patients at risk for any stage retinopathy of prematurity and severe retinopathy of prematurity. The ROPScore values in this study were similar to those previously described, thereby successfully validating the ROPScore for early detection of retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants.

**Keywords:** Infant, premature; Retinopathy of prematurity; Very low birth weight; Risk factors; ROPScore; Severity of illness index; Blindness

## INTRODUCTION

Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative vitreoretinopathy of the retina, which occurs in preterm infants and is a major cause of childhood blindness that can be avoided<sup>(1,2)</sup>. ROP is a multifactorial disease with the most important risk factors being low birth weight (BW) and low gestational age (GA)<sup>(2)</sup>. Recently, low post-natal weight gain (WG) has also been determined as an important predictor for the development of ROP<sup>(4,5)</sup>. The ROPScore is based on cumulative risk factors for ROP and is useful for the early identification of patients who are at a greater risk for the development of ROP<sup>(4)</sup>. Additional to BW and GA, the ROPScore includes the use of oxygen therapy with mechanical ventilation, WG proportional to BW, as measured at postpartum week six, and the need for blood transfusions in order to identify infants early who are at a higher risk for ROP<sup>(6)</sup>. The ROPScore, as described by Eckert et al.<sup>(6)</sup> is a relatively simple method, since the information must be submitted only once at postpartum week six.

The ROPScore is not intended to replace the binocular indirect ophthalmoscopy examination performed by a well-trained ophthalmologist, which is the gold standard for the diagnosis of the disease, but rather to identify patients at a greater risk for the development of ROP and who will require more frequent ophthalmologic evaluations for effective and timely treatment.

Hence, the aim of the present study was to evaluate the usefulness of the ROPScore to predict the occurrence of any stage of ROP and severe ROP in a population at risk for ROP in southern Brazil.

## METHODS

The medical records of all very low birth weight (VLBW) preterm infants screened for ROP from August 2009 to December 2015 were retrospectively reviewed. This study was conducted at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Darcy Vargas Maternity (MDV) and of the Jeser Amarante Faria Children's Hospital (HJAF) in Joinville, SC, Brazil. Both NICUs attend to patients from the Brazilian Public Health System. The study cohort included all VLBW preterm infants (BW at birth  $\leq 1500$  g and/or GA  $\leq 32$  weeks) who survived past the first ophthalmological examination performed between postpartum weeks four and six to postpartum week 42. Infants excluded were those with congenital ocular malformations and those transferred to another institution before the first ophthalmological examination or before postpartum week 42. Ophthalmological examinations were conducted in accordance with the Brazilian guidelines for screening and treatment of ROP under pupil dilation (with combined 2.5% phenylephrine and 0.5% tropicamide eye drops) and were repeated according to the findings from baseline examinations every one or two weeks until retinal vascularization was completed around postpartum week 42<sup>(7)</sup>. In case of ROP onset, examinations were performed at shorter time intervals. An oral 25% glucose solution was used to relieve any discomfort caused by the ocular examination<sup>(8)</sup>. Clinical outcomes included the occurrence of any stage of ROP and the development of severe ROP requiring treatment. Disease stage was recorded according to the International Classification of ROP form 1984/1987 and was revised in 2005 and the highest stage of ROP observed during the follow-up period was recorded<sup>(9-11)</sup>. Severe ROP was defined as disease stage 3-5 according to the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial<sup>(12)</sup>. Ophthalmological examinations were performed by the same ophthalmologist who was qualified for ROP screening (PZC).

## Study approval

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Hans Dieter Schmidt Regional Hospital of the Secretary of State for Health of the State of Santa Catarina, according to the Resolution 466/2012 of the National Health Council (approval no. 30507514.5.0000.5363).

### Statistical analysis

The sensitivity and specificity of the ROPScore values, as well as the positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and 95% confidence interval (CI) were calculated for any stage of ROP and severe ROP. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows software (version 23.0; IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

### RESULTS

The study cohort included 322 patients, with males accounting for 53.7% of the population (n=173). The majority of patients (82.6%) were of appropriate size for the GA (AGA), while five (1.6%) were large for the GA (BGA). The mean BW and GA of the entire cohort were 1181.8 ± 292.5 g and 29.5 ± 2.3 weeks, respectively. The mean WG of the entire cohort at postpartum week six was 479.5 ± 186.6 g (Table 1).

In the ROPScore ≥11 group, the mean score was 15.0 ± 2.2 and in the ROPScore ≥14.5, the mean score was 16.7 ± 1.2. As shown in table 2, the incidences of any stage of ROP and severe ROP in this study were 68.3% and 17%, respectively. Overall, 35 patients needed treatment for ROP stages 3-5. Of these patients, one had stage 4 disease and five had stage 5. As shown in table 3, 261 (81.1%) patients required oxygen therapy with mechanical ventilation, while 173 patients (53.7%) received blood transfusions.

The ROPScore ranged from 8.7 to 19.9. The best cutoff points for sensitivity and specificity were estab-

**Table 1.** Demographic characteristics of the 322 study participants

	n (%)	Mean (min-max)	Standard deviation
Patients (n)	322		
Gender			
Male	173 (53.7)		
Female	149 (46.3)		
SGA	51 (15.8)		
AGA	266 (82.6)		
BGA	5 (1.6)		
BW (g)		1181.8 (550-2190)	292.5
GA (weeks)		29.5 (23-37)	2.3
WG 6 <sup>th</sup> week (g)		479.5 (300-1200)	186.6
ROPScore (range)		14.4 (8.7-19.9)	2.6

AGA= appropriate for gestational age; BGA= big for gestational age; (min-max)= minimum-maximum; BW= birth weight; GA= gestational age; n= number of patients; ROP, retinopathy of prematurity; SGA= small for gestational age; WG= weight gain from birth to postpartum week 6.

**Table 2.** Demographic characteristics of the patients with ROPScore ≥11 and ≥14.5

	ROPScore ≥11 (mean ± SD)	ROPScore ≥14.5 (mean ± SD)
Patients (n)	283	157
BW (g)	1140.4 ± 275.1	990.3 ± 207.4
GA (weeks)	29.1 ± 2.2	27.8 ± 1.9
WG (g)	482.5 ± 189.5	475.1 ± 200.7
ROPScore (range)	15.0 ± 2.2	16.7 ± 1.2

BW= birth weight; GA= gestational age; n, number of patients; ROP= retinopathy of prematurity; WG= weight gain from birth to postpartum week 6. Data are presented as the mean ± standard deviation.

**Table 3.** Prevalence of ROP

ROP Stage	Number of patients (n=322)
Non-ROP patients	102 (31.7%)
ROP patients	220 (68.3%)
Stage 1	94 (29.2%)
Stage 2	91 (28.3%)
Stage 3*	29 (9%)
Stage 4*	1 (3%)
Stage 5*	5 (5%)

ROP= retinopathy of prematurity; \*severe ROP= n, (%).

lished as 11 for any stage of ROP and 14.5 for severe ROP<sup>(4)</sup>. For any stage of ROP, the sensitivity and specificity of the ROPScore were 98.6% (95% CI=97.9%-99.3%) and 35.3% (95% CI=32.3%-38.3%), respectively, with PPV of 76.6% (95% CI=74.0%-79.2%) and NPV of 92.3% (95% CI=90.6%-94.0%). For severe ROP, the sensitivity and specificity were 100% and 57.3% (95% CI=54.2%-60.4%), respectively, with a PPV of 22% (95% CI=19.4%-24.6%) and NPV of 100%. The cutoff values correctly identified all infants who developed severe ROP. Notably, the sensitivity of the ROPScore for severe ROP was 100%. In this group, the ROPScore correctly identified all patients with severe ROP.

### DISCUSSION

Over the past 10 years, several tools have been developed to predict the occurrence of ROP based on cumulative risk factors, such as WINROP (Weight, Insulin-like Growth Factor-1, Neonatal, ROP)<sup>(12,14)</sup>, CHOP-ROP (Children's Hospital of Philadelphia)<sup>(15)</sup>, ROPScore<sup>(4)</sup>, and CO-ROP (The Colorado-ROP model)<sup>(14)</sup>. The WINROP study used the variables of GA, BW, weekly serum IGF-1

levels (when blood was collected for other reasons), and WG. Patient data were entered into a computer program indicating an alert for patients at risk for ROP if the measurements varied beyond the curve predicted by the program<sup>(12,14)</sup>. Over the years, through a less complex algorithm that was more acceptable by the NICU team, WINROP has been improved to allow for more accurate detection of patients at risk for severe ROP<sup>(17)</sup>. WINROP was validated in different countries, including Brazil<sup>(12)</sup>. CHOP-ROP is a score that also analyzes the risk of patients presenting with ROP that is associated with WG and uses the criteria of GA, BW, and daily weight measures that were inserted into an algorithm by the NICU team. This score does not use serum IGF-I measurements. However, the requirement for daily weight makes it difficult to apply in clinical practice<sup>(13)</sup>. More recently, the CO-ROP to predict the occurrence of ROP in preterm infants is in the process of being validated<sup>(16)</sup>.

ROPscore uses other criteria in addition to BW and GA. These other parameters are easily accessible, i.e., use of oxygen therapy with mechanical ventilation; WG proportional to BW measured at postpartum week six; the need for blood transfusions; and BW at postpartum week six. This last parameter is registered only once in a transversal way, thereby differing the ROPscore from all of the other algorithms that employ longitudinal diaries or weekly measures of BW<sup>(6)</sup>.

Since the algorithm requires the entry of data only once, the ROPscore can be easily calculated before the first ophthalmological examination. In this way, it is relatively simple to identify following the first ophthalmological examination infants who are at a greater risk for the development of ROP. The higher the ROPscore, the greater the risk for the development of any stage of ROP and of severe ROP. The ROPscore is in the public domain and can be installed on any Microsoft Excel-compatible computer<sup>(6)</sup>. The score can be filled in by the NICU nurse and presented to the ophthalmologist in charge of the screening session, thereby facilitating its use in any NICU. The ROPscore was presented in two previous studies<sup>(6,13)</sup>. The epidemiological differences between the samples studied in Brazil and the populations of other countries suggest that the adjustment to the ROPscore cutoff points should be validated in different populations. For example, an Italian study revealed small differences from the results of a study by Eckert et al.<sup>(6)</sup>, which showed significant statistical results, suggesting that the ROPscore may be an excellent

tool in prediction of the risk for ROP<sup>(15)</sup>. The present study showed similar values to those described in both studies<sup>(6,15)</sup> performed in other centers that successfully validated the ROPscore for early detection of ROP in VLBW preterm infants. In the population studied, the ROPscore was able to detect all patients at risk of any stage of ROP and severe ROP.

The ROPscore should not be used to determine overall screening criteria, but rather to reduce the frequency of examinations in the same patient who is at risk for ROP. The ophthalmological examination conducted by a well-trained ophthalmologist using binocular indirect ophthalmoscopy in the NICU remains the gold standard for screening for diseases, as the ROPscore was not developed to replace ophthalmological examinations.

The ROPscore is a helpful algorithm to identify patients at a greater risk for the development of ROP who may require more frequent ophthalmologic evaluations and effective treatment. The greatest benefit of the ROPscore is the ability to avoid permanent and irreversible blindness. Hence, the ROPscore has emerged as an important tool that is both accessible and simple to use for the detection of patients who are at risk for ROP.

What was known before:

- Appropriate screening sessions for the detection of ROP are costly and create a heavy workload for the ophthalmologist. Repeated ophthalmological examinations may lead to stress and physical impairment in systemically compromised infants.

What this study adds:

- This study describes the use of the ROPscore in a southern Brazilian population of VLBW preterm infants who are at risk for ROP with the aim of reducing the excessive number of examinations needed to screen for ROP among VLBW infants.

## REFERENCES

1. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):77-82.
2. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2515-26.
3. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil [Fortes Filho Eye]. *Eye (Lond).* 2009; 23(1):25-30.
4. Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LE. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(4):443-7.
5. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianny RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopa-



- thy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(6):831-6.
6. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianny RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond).* 2012;26(3):400-6.
  7. Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al. Brazilian Society of Pediatrics, Brazilian Council of Ophthalmology and Brazilian Society of Pediatric Ophthalmology. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(5):875-83.
  8. Costa MC, Eckert GU, Fortes BG, Fortes Filho JB, Silveira RC, Procianny RS. Oral glucose for pain relief during examination for retinopathy of prematurity: a masked randomized clinical trial. *Clinics (São Paulo).* 2013;68(2):199-204.
  9. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(8):1130-4.
  10. Aaberg T, The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(7):906-12.
  11. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
  12. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1684-94.
  13. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(5):622-7.
  14. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellström A, WINROP Consortium; WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(8):992-9.
  15. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Huang J, Dreiseitl S, Antigua J, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(12):1560-5.
  16. Cao JH, Wagner BD, McCourt EA, Cerda A, Sillau S, Palestine A, et al. The Colorado-retinopathy of prematurity model (CO-ROP): postnatal weight gain screening algorithm. *J AAPOS.* 2016; 20(1):19-24.
  17. Hellstrom A, Hard AL, Engstrom E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: New, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics.* 2009; 123(4):e638-45.
  18. Hård AL, Löfqvist C, Fortes Filho JB, Procianny RS, Smith L, Hellström A. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(11):1432-6.
  19. Piermarocchi S, Bini S, Martini F, Berton M, Lavini A, Gusson E, et al. Predictive algorithms for early detection of retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(2):158-64.

## Anexo 4 Artigo publicado pelo autor - parceria

Early Impact of social distancing in response to COVID-19 on hospitalizations for acute bronchiolitis in infants in Brazil

Frederico Friedrich, MSc<sup>a</sup>; Renata Ongaratto, MSc<sup>a</sup>; Marcelo C. Scotta, PhD<sup>a</sup>; Tiago N. Veras, PhD<sup>c</sup>; Renato Stein, PhD<sup>a</sup>; Magali Santos Lumertz, MSc<sup>a</sup>; Marcus Herbert Jones, PhD<sup>a</sup>; Talitha Comaru, PhD<sup>b</sup>; Leonardo Araújo Pinto, PhD<sup>a</sup>.

### Institution:

<sup>a</sup>Centro Infantil, Department of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Avenida Ipiranga 6690, Porto Alegre, RS, Brazil, ZIP-Code: 90610-000. Fax number: +55-51-3320-3312, Phone number: +55-51-3320-3000.

<sup>b</sup>Federal Institute of Education, Science and Technology Farroupilha (IFFar). RS 218 - Km 5 - Indúbras – ZIP-Code: 98806-700 – Santo Ângelo, RS, Phone number: +55-55-3931-3900.

<sup>c</sup>Jeser Amarante Faria Children's Hospital, Araranguá Street, 554, Joinville 89204-310, SC, Brazil.

**Corresponding author:** Talitha Comaru

[talitha.comaru@iffarroupilha.edu.br](mailto:talitha.comaru@iffarroupilha.edu.br)

Federal Institute of Education, Science and Technology Farroupilha (IFFar), Santo Ângelo, Brazil. RS 218 - Km 5 - Indúbras – ZIP-Code: 98806-700 – Santo Ângelo/RS, Phone number: +55-55-3931-3900.

### Summary

Social distancing as a public health measure to control the COVID-19 pandemic had a significant impact on the incidence of hospitalizations for acute bronchiolitis. In Brazil, children have been out of school and daycare centers have been closed since March 2020.

**ABSTRACT**

*Background:* Interventions to tackle the COVID-19 pandemic may affect the burden of other respiratory diseases. Considering the repercussion of these unique social experiences in infant's health, this study aims to assess the early impact of social distancing due to the COVID-19 pandemic in hospital admissions for acute bronchiolitis.

*Methods:* Data from hospitalizations of acute bronchiolitis in infants under one year were obtained from the Department of Informatics of the Brazilian Public Health database (DATASUS) for the period between 2016 and 2020. These data were also analyzed by macro-regions of Brazil (North, Northeast, Southeast, South and Midwest). To evaluate the effect of social distancing strategy on the incidence of acute bronchiolitis, the absolute and relative reduction was calculated by analyzing the yearly subsets of 2016vs2020, 2017vs2020, 2018vs2020, and 2019vs2020.

*Results:* There was a significant reduction in all comparisons, ranging from -78% [IRR 0.22 (0.20 to 0.24)] in 2016vs2020 at -85% [IRR 0.15 (0.13 to 0.16)] in 2019vs2020, for the data from Brazil. For analyzes by macro-regions, the reduction varied from -58% [IRR 0.41 (0.37 to 0.45)] in the Midwest in 2016vs2020 to -93% [IRR 0.07 (0.06 to 0.08)] in the South in 2019vs2020.

*Conclusions:* There was a significant reduction in hospitalization for acute bronchiolitis in children under one year old, in Brazil, of the order of more than 70% for most analysis. Our data suggest an important impact of social distance on reducing the transmission of viruses related to acute bronchiolitis. Such knowledge may guide strategies for prevention of viruses spread".

**Key words:** COVID-19, bronchiolitis, lockdown, infants, hospitalization.

## INTRODUCTION

According to the World Health Organization's "COVID-19 strategy update", health authorities should adopt and adapt measures of distance and movement restrictions at the population level, besides other public health measures to reduce exposure and suppress virus transmission.[1] Such measures may impact on the epidemiology of a variety of other diseases.

Acute bronchiolitis (AB) is among the main communicable diseases of childhood and is the most frequent cause of hospitalization in infants worldwide.[2] In Brazil, AB represented around 6% of total hospitalizations in the age group under one year old between the 2008-2015 period.[3]

Respiratory Syncytial Virus (RSV) is the main etiologic agent and has high transmissibility, especially in autumn-winter months.[2] Due to the seasonal epidemiology of bronchiolitis and regional differences, the peak incidence of hospitalizations is different throughout Brazil, between the months of February and August. [3] The COVID-19 pandemic hit Brazil in February 2020, just before autumn-winter in the southern hemisphere (March to September) with the first case officially registered in São Paulo. Collective measures to contain the pandemic were implemented in the middle of March: social distancing, restriction of commerce activities and non-essential services. Suspension of teaching activities at all educational levels throughout the country started by mid-March. Additionally, besides overall hygiene measures and mask protection strategies[4] (with variable degrees of adherence by the population), children have stayed out of schools and daycare centers, since all has been closed since then.

Considering the repercussion of these unique social experiences in infants' health, this study aims to assess the early impact of social distancing due to the COVID-19 pandemic on bronchiolitis hospitalizations in infants under one year old, in a large country as Brazil.

## METHODS

Data from hospitalizations of acute bronchiolitis were obtained from the Department of Informatics of Brazilian Public Health System (DATASUS) database (<http://datasus.saude.gov.br/>) which provides the diagnosis at hospital admission [5] for the period of 2016–2020. To assess data the links “Informações de Saúde” (Health Information), (TABNET) – “Epidemiológicas e Morbidade” (Epidemiological and Morbidity) – “Morbidade Hospitalar” (Hospital Morbidity), “Lista de Morbidade” (Morbidity List) - International Classification of Diseases (ICD) version 10 (acute bronchiolitis - AB—ICD J21) were used, for the age group of < 1 year old. These data were also analyzed by macro-regions of Brazil (North, Northeast, Southeast, South and Midwest) and in the months of January, February, March, April, May and June of each year, since this covers the typical season of high AB hospitalizations. In order to assess the reliability of the report, ICD P96 - other conditions originating in the perinatal period (congenital renal failure, neonatal withdrawal symptoms, wide cranial sutures of newborn, termination of pregnancy e.g.) was used as comparison, since social distancing measures are not expected to have a major impact on these conditions.

To calculate the incidence of hospitalizations in the public health system, we used the following formula: total number of hospitalizations / population number by age (per year and place [Brazil-IBGE]) x 100,000 inhabitants. [6] The Brazilian National Health Agency provides the percentage of population that has health insurance per year and the same percentage was excluded from the denominator, as this population use another hospital

structures, and admissions data are not included in DATASUS. These percentages means 25.3% in 2016, 23.1% in 2017, 24.4% in 2018, 24.1% in 2019 and 21.2% in 2020 for the population of children under one year old. [7] In addition to the closing date of schools, we used as parameter of social distance the technological information system for tracking urban mobility by apps of INLOCO. This index exists to assist authorities in targeting public security, communication and health resources and shows the percentage of the population that is respecting the isolation recommendation. [8] To evaluate the effect of social distancing strategy on the incidence of AB, the absolute reduction (without social distancing - with social distancing) and relative reduction (without social distancing - with social distancing / without social distancing) was calculated by analyzing the subsets 2016vs2020, 2017vs2020, 2018vs2020 and 2019vs2020. For this analysis, the months of March to June were used because March is the period of implementation of the social distancing strategy in Brazil in the year of 2020, including the law to determine the closing of schools and daycare centers for infants. [9] Data analysis has been truncated at the end of June for the purpose of this article since there is a delay in data entry.

To calculate the difference in incidence rates between the without and with social distancing periods, incidence rate ratio (IRR) was used to assess statistical significance, considering a 95% confidence interval (CI). This data analysis methodology is already well documented in the literature. [10–12]

To ensure quality, two independent authors reviewed all data. This study does not contain personal or individual data, so it was considered exempt from evaluation by the Research Ethics Committee.

## RESULTS

From January 2016 to June 2020, there were 595,482 hospitalizations for respiratory diseases (all hospitalizations registered for diseases related to the respiratory system) registered in DATASUS, in children under 1 year of age in Brazil; AB represented 28.2% (167,870) of these cases. In the Brazilian public health system, the monthly distribution of the incidence of hospitalizations in the months from January to March was similar, with a trend of increasing cases throughout the studied period (2016-2020). The lowest incidence was observed in January 2016 with 489.4 / 100,000 and the highest in March 2019 with 2491.5 / 100,000 hospitalizations. In the period from April to May, the years 2016 to 2019 kept the increase trend in the incidence of hospitalizations. In June of the years 2017, 2018 and 2019 there was a slight reduction in incidence. In that same period, in the year 2020, there is an observable drop in incidence, with numbers ranging from 379.4 / 100,000 in April to 106.6 / 100,000 in June. In the period from January-June of the years 2016 to 2020 the incidence was 1689.8 / 100,000 (2016), 2207.1 / 100,000 (2017), 2171.1 / 100,000 (2018), 2599.7 / 100,000 (2019) and 574.2 / 100,000 (2020), respectively (Figure 1A).

When comparing the subsets of March / June 2016, March / June 2017, March / June 2018 and March / June 2019 with March / June 2020, there was an expressive reduction in all comparisons, with reductions ranging from -78 % [IRR 0.22 (0.20 to 0.24)] in 2016vs2020 to -85% [IRR 0.15 (0.13 to 0.16)] in 2019vs2020 (Figure 1B and Table 1). Conversely, hospitalizations for other conditions originating in the perinatal period varied little in the same periods (Figure 1B). The data obtained by the INLOCO application show that, in the period from March to June 2020, the average social distance in Brazil remained at 47.3%.

When comparing the subsets by macro-regions of Brazil (2016vs2020, 2017vs2020, 2018vs2020 and 2019vs2020), there was also an expressive reduction in all comparisons. In the North region, there was a decrease in the incidence of hospitalizations that varied from -

78% [IRR 0.22 (0.19 to 0.24)] in 2016vs2020 to -87% [IRR 0.13 (0.11 to 0.15)] in 2017vs2020. In the Northeast, the reduction ranged from -80% [IRR 0.19 (0.17 to 0.22)] in 2016vs2020 to -88% [IRR 0.11 (0.10 to 0.13)] in 2019vs2020. For the Southeastern region, a reduction was observed that fluctuated from -75% [IRR 0.24 (0.23 to 0.26)] in 2016vs2020 to -81% [IRR 0.18 (0.17 to 0.19)] in 2019vs2020. The Southern region had the greatest impact, with a drop in incidence ranging from -90% [IRR 0.10 (0.09 to 0.11)] in 2016vs2020 to -93% [IRR 0.07 (0.06 to 0.08)] in 2019vs2020. In the Midwest region, the variation was of -58% [IRR 0.41 (0.37 to 0.45)] in 2016vs2020 to -86% [IRR 0.14 (0.13 to 0.15)] in 2019vs2020 in the incidence of hospitalizations.

The total absolute number of hospitalizations, the incidence of hospitalizations per 100,000 inhabitants (> 1 year old) and the comparisons between hospitalizations in the period, between 2016 and 2020, are shown in Table 1.

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, this study is the first to assess the impact of social distancing interventions in reducing hospitalizations due to AB in Brazil, using a temporal trend analysis. Also noteworthy is the fact that interventions to control the COVID-19 pandemic in schools (extended to daycare centers) [13] were implemented by Educational Ministry of Brazil at March 17, few days before the beginning of autumn season on southern hemisphere, a period of historical significant increases in hospitalizations for bronchiolitis. In addition, probably no other country in the Southern hemisphere has such robust national and regional epidemiological data, considering the population size, the viral seasonality and the higher incidence than in developed countries. [14]

Our results show a annual increase in the incidence of hospitalizations for AB in the past few years, similar to studies carried out in developing countries.[2] Since 2016, the peak of



incidence begins in March and April, and goes on until July. In 2020, however, there was an abrupt decline in the monthly incidence of hospitalization due to AB that coincides with the implementation of the social distancing measures. Our analysis of the DATASUS dataset detected a reduction of more than 70% in hospital admissions coded for AB in infants younger than one year in all regions of the country and the April- June incidence of AB admissions in 2020 was the lowest for the past 5 years.

Even when annual and geographical variations [15,16] were considered, in 2020 there was an impressive decline in admissions. The absolute number of bronchiolitis admissions in Brazil in April range from 3,391 (2016) to 7,356 (2019) and at June from 6,214 (2016) to 5,836 (2019). In 2020 those absolute numbers fell to 733 in April and 206 in June. [5] In addition, less than 1,000 registered bronchiolitis hospitalizations is a rare event in Brazil, even during summer season in Brazil (December or January).

The impact of social distancing interventions has been reported in some studies (some still in the pre-publication stages). Studies conducted in pediatric emergency department settings in Italy [17–19] reveal a marked change in the pattern of care and hospitalizations, with a significant reduction, especially in respiratory infections, of up to more than 90%. [18] In France, a time series analysis of more than 871,000 pediatric emergency visits found a significant decrease over 70% in infectious diseases spread by air or fecal-oral route: common cold, gastroenteritis, bronchiolitis, acute otitis, associated with school closure and lockdown due to COVID-19. [20] So, our results could be considered in line with these studies, including the high percentage of reduction of cases.

Before the COVID 19 pandemics, studies that addressed changes in the pattern of social contact and school closures in diseases such as measles, influenza and H1N1 pointed out to the effect of such measures in slowing the transmission of diseases and mitigating the impact

of the epidemic.[21–23] Our data suggest that the measures applied to the control of COVID-19 also have a critical impact on the spread of AB.

The impact of each preventive action is very difficult to access. Social distancing was accompanied by many measures, as the widespread use of masks,[24] recommendations for hand washing and the use of gel alcohol before and after contact with other people and inanimate objects, which are in line with guidelines to controlling the transmission of infection by RSV and other etiologic agents related to AB, at the population level. [25]

Some other behavioral changes in a pandemic context may also influence our results, such as avoidance of looking for health care in a hospital or clinic. Nonetheless, it could be an reason for reduction only in mild AB episodes and our study addresses only AB requiring hospitalization, sometimes with serious signs and symptoms. [26] As the dynamics of SARS-CoV-2 interaction with others respiratory viruses is not fully understood, other factors as an decreased susceptibility to other viruses due to the colonization of the nasopharynx for SARS-CoV-2 could be an issue. However, as respiratory coinfection or codetection rates with SARS-CoV-2 up to 26.1% are reported, this rationale does not explain our findings completely.[27]

Further, it could be questioned why the social distancing had a higher impact in reducing transmission of RSV and other AB-related viruses than in SARS-CoV-2, considering that the basic reproductive number ( $R_0$ ) of RSV, which is the most frequent cause of bronchiolitis, is around 3.0,[28,29] and the  $R_0$  estimated of SARS-CoV-2 between 2.0 to 3.5. [30] However, the actual of SARS-CoV-2  $R_0$  could be higher (5.7 (95% CI 3.8–8.9) [31] which could explain impact of social distancing in the incidence of AB compared to COVID-19, as respiratory viruses share similar routes of transmission.

Conducting a retrospective study has some limitations, especially in the context of a pandemic. The biggest one refers to the fact that we use a database that is filled by third parties. To minimize this impact and ensure that the data is treated reliably, we captured data after two months of the month of hospitalization. According to our previous experiences,[10–

12] this period is sufficient for the base to present the final numbers or very approximate values, since the data are included based on the Hospitalization Authorizations forms, in Brazil AIH (hospital admission authorization). In addition, we used ICDP96 - other conditions originating in the perinatal period, as comparison.

In summary, the incidence of hospitalizations related to AB was importantly reduced after the implementation of the social distancing measures. To our knowledge, such epidemiology changes in AB-related hospitalizations during South hemisphere autumn-winter season in Brazil have not been previously reported. .

### CONCLUSIONS

Our data provide novel and significant evidence of huge impact of social distancing measures in reducing of spread of AB-related viruses. Further, we hope that our results can help in the planning preventive strategies in the post-COVID-19 era. Data presented here is probably useful in the planning of further studies and may help clarify how distancing measures or environmental protection of viral dissemination may affect the burden of AB.

Accepted Manuscript

## NOTES

**Contributions of each author:** Frederico Friedrich participated in the conception and design of the study, acquisition, analysis and interpretation of data; elaborating the article and reviewing it critically. Talitha Comaru participated in the conception and design of the study, analysis and interpretation of data, elaborating the article and reviewing it critically and Leonardo A. Pinto participated in the design of study, analysis and interpretation of data; writing the article and reviewing it critically. Renata Ongaratto, Tiago N. Veras, Marcelo C. Scotta, Renato T. Stein, Magali Santos Lumertz and Marcus Herbert Jones participated in the acquisition, analysis and interpretation of data; article writing and critical review. All the authors approved the final version for publication.

## ACKNOWLEDGMENTS:

The authors acknowledge the Brazilian Health Institutions that developed the DATASUS database and made it available to universities and researchers: Department of Informatics of the Unified Health System and Ministry of Health. We acknowledge the excellent work of DATASUS data review carried out by the students of the School of Medicine of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Alice Corso Enet, Eduarda Tassoni Kafer, Carolina Fontana Irschlinger, Laura Provenzi, Lucas Montiel Petry and Martina Lopez Torres.

## FUNDING:

The present work was carried out with the support of the Coordination of Improvement of Personnel Higher Education - Brazil (CAPES) - Financing Code 001. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interests.

## REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). COVID- 19 Strategy Update. 2020. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0\\_19&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19&download=true). Accessed 25 July 2020.
2. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2010**; 375:1545–1555. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399493/>. Accessed 17 July 2020.
3. Tumba K, Comaru T, Machado C, Ribeiro M, Pinto LA. Temporal trend of hospitalizations for acute bronchiolitis in infants under one year of age in Brazil between 2008 and 2015. *Rev Paul Pediatr* **2020**; 38:7. Available at: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822020000100403&tling=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822020000100403&tling=en).
4. Coronavirus: what you need to know and how to prevent contagion. 2020. Available at: <https://coronavirus.saude.gov.br/>. Accessed 17 July 2020.
5. Health Information (TABNET) - DATASUS. Available at: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Accessed 23 June 2020.
6. Population Projections | IBGE. 2018. Available at: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=21830&t=resultados>. Accessed 8 June 2020.
7. National Supplementary Health Agency (ANS) - TABNET. Available at: <http://ans.gov.br/anstabnet/#>. Accessed 23 June 2020.
8. Social Isolation Map | COVID-19 | Coronavirus in Brazil | Inloco. Available at: [https://mapabrasileirodacovid.inloco.com.br/pt/?\\_\\_hssc=227211714.2.1592935513076&\\_\\_hstc=227211714.541c89021e00df834ce6cff7c7edccd7.1588100099165.1591991890275.1592927965109.4&\\_\\_hsfp=1821503003&hsCtaTracking=68943485-8e65-4d6f-8ac0-af7c3ce710a2%7C45448575-c1a6-42c8-86d9-c68a42fa3fcc](https://mapabrasileirodacovid.inloco.com.br/pt/?__hssc=227211714.2.1592935513076&__hstc=227211714.541c89021e00df834ce6cff7c7edccd7.1588100099165.1591991890275.1592927965109.4&__hsfp=1821503003&hsCtaTracking=68943485-8e65-4d6f-8ac0-af7c3ce710a2%7C45448575-c1a6-42c8-86d9-c68a42fa3fcc). Accessed 23 June 2020.
9. Provides for the regulation and operationalization of the provisions of Law No. 13,979, of February 6, 2020, which establishes measures to deal with the public health emergency of international importance arising from the coronavirus (COVID-19) - Ordinanc. 2020. Available at: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-356-de-11-de-marco-de-2020-247538346>. Accessed 2 September 2020.
10. Friedrich F, Valadão MC, Brum M, et al. Impact of maternal dTpa vaccination on the

- incidence of pertussis in young infants. *PLoS One* **2020**; 15:e0228022. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228022>. Accessed 8 June 2020.
11. Scotta MC, Paternina OR, Lumertz MS, Jones MH, Mattiello R, Pinto LA. Early impact of universal varicella vaccination on childhood varicella and herpes zoster hospitalizations in Brazil. *Vaccine* **2018**; 36:280–284.
  12. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine* **2014**; 32:4495–4499.
  13. Provides for the substitution of face-to-face classes with classes in digital media while the New Coronavirus - COVID-19 pandemic situation lasts (Ordinance No. 343, OF March 17, 2020 - DOU - National Press). 2020. Available at: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-343-de-17-de-marco-de-2020-248564376>. Accessed 2 September 2020.
  14. Mallo J, García ML, Solé D, et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: Variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* **2010**; 65:1004–1009. Available at: <http://thorax.bmj.com/>. Accessed 6 September 2020.
  15. Noveroske DB, Warren JL, Pitzer VE, Weinberger DM. Local variations in the timing of RSV epidemics. *BMC Infect Dis* **2016**; 16:674. Available at: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2004-2>. Accessed 20 July 2020.
  16. Darniot M, Pitoiset C, Millière L, et al. Different meteorological parameters influence metapneumovirus and respiratory syncytial virus activity. *J Clin Virol* **2018**; 104:77–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763837/>. Accessed 20 July 2020.
  17. Cozzi G, Zanchi C, Giangreco M, et al. The impact of the COVID- 19 lockdown in Italy on a pediatric emergency setting. *Acta Paediatr* **2020**; :apa.15454. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.15454>. Accessed 20 July 2020.
  18. Manzoni P, Militello MA, Fiorica L, Cappiello AR, Manzionna M. Impact of COVID- 19 epidemics in paediatric morbidity and utilisation of Hospital Paediatric Services in Italy. *Acta Paediatr* **2020**; :apa.15435. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.15435>. Accessed 25 July 2020.
  19. Iozzi L, Brambilla I, Foadelli T, Marseglia GL, Ciprandi G. Paediatric emergency department visits fell by more than 70% during the COVID- 19 lockdown in Northern

- Italy. *Acta Paediatr* 2020; :apa.15458. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.15458>. Accessed 25 July 2020.
20. François A, Naïm O, David DY, Mathilde F, Vincent G, Alexis R, Romain G, Valérie SB, Romain B, Alain LU, Dominique BN, Laure BDS. COVID-19 pandemic: Impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and non-viral infections, a time series analysis | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic. *Clin Infect Dis* 2020; Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa710/5850910>. Accessed 17 July 2020.
  21. Kawano S, Kakehashi M. Substantial Impact of School Closure on the Transmission Dynamics during the Pandemic Flu H1N1-2009 in Oita, Japan. *PLoS One* 2015; 10:e0144839. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0144839>. Accessed 20 July 2020.
  22. Klinkenberg D, Hahné SJM, Woudenberg T, Wallinga J. The reduction of measles transmission during school vacations. *Epidemiology* 2018; 29:562–570. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629940/>. Accessed 20 July 2020.
  23. Luca GD, Kerckhove KV, Coletti P, et al. The impact of regular school closure on seasonal influenza epidemics: A data-driven spatial transmission model for Belgium. *BMC Infect Dis* 2018; 18:29. Available at: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2934-3>. Accessed 20 July 2020.
  24. National Health Surveillance Agency. Technical Note number 04-2020 GVIMS-GGTES-ANVISA-ATUALIZADA - Search - Anvisa. 2020. Available at: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=/asset\\_publisher/view\\_content&\\_101\\_assetEntryId=5766579&\\_101\\_type=document&redirect=http://p](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=/asset_publisher/view_content&_101_assetEntryId=5766579&_101_type=document&redirect=http://p). Accessed 20 July 2020.
  25. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134:e1474–e1502. Available at: [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2742](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2742). Accessed 20 July 2020.
  26. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374:62–72.
  27. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection between SARS-

- CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323:2085–2086. Available at: [/pmc/articles/PMC7160748/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30839912/). Accessed 6 September 2020.
28. Reis J, Shaman J. Simulation of four respiratory viruses and inference of epidemiological parameters. *Infect Dis Model* 2018; 3:23–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30839912/>. Accessed 4 August 2020.
29. Reis J, Shaman J. Retrospective Parameter Estimation and Forecast of Respiratory Syncytial Virus in the United States. *PLOS Comput Biol* 2016; 12:e1005133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716828/>. Accessed 4 August 2020.
30. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J. Med. Virol.* 2020; 92:568–576. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134116/>. Accessed 4 August 2020.
31. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero SE, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1470–1477. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255761/>. Accessed 4 August 2020.



**Figure Caption**

Figure I. Monthly distribution of incidence of hospitalizations for acute bronchiolitis in children under one year of age in Brazil (2016–2020).

**Table Caption**

Table I. Total absolute number and incidence of hospitalizations for acute bronchiolitis from 2016 to 2020 in children under 1 year of age in Brazil and Brazilian macro-regions.

**Figure legends1B**

ICDP96 Other conditions originating in the perinatal period

Accepted Manuscript

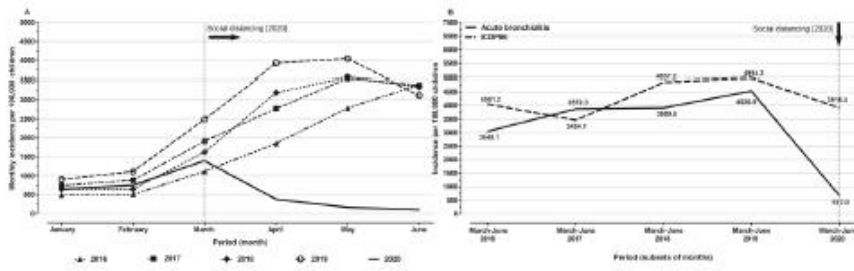
	Total absolute number of hospitalizations (number of hospitalizations per 100,000/children/subset of month)*					Relative difference in rate (without social distancing versus with social distancing)			
	March- June 2016	March- June 2017	March- June 2018	March- June 2019	March- June 2020	chang e 2016	chang e 2017	chang e 2018	chang e 2019
						vs 2020 % [ IRR (95% CI) ]*	vs 2020 % [ IRR (95% CI) ]*	vs 2020 % [ IRR (95% CI) ]*	vs 2020 % [ IRR (95% CI) ]*
< 1 year old									
Brazil	16,743 (3048.1) )*	21,782 (3872.3) )*	22,006 (3909.5) )*	25,434 (4526.9) )*	3,953 (682.0) )*	- 78% [0.22 (0.20- 0.24)] *	- 82% [0.17 (0.16- 0.19)] *	- 83% [0.17 (0.16- 0.18)] *	- 85% [0.15 (0.13- 0.16)] *
North	1,035 (1439.5) )*	1,716 (2367.9) )*	1,648 (2223.9) )*	1,631 (2212.3) )*	237 (318.3) )*	- 78% [0.22 (0.19- 0.24)] *	- 87% [0.13 (0.11- 0.15)] *	- 86% [0.14 (0.12- 0.16)] *	- 86% [0.14 (0.12- 0.16)] *
Northeast	2,790 (1553.0) )*	3,946 (2177.8) )*	3,505 (1922.0) )*	4,674 (2595.2) )*	555 (304.3) )*	- 80% [0.19 (0.17- 0.22)] *	- 86% [0.13 (0.12- 0.15)] *	- 84% [0.15 (0.14- 0.17)] *	- 88% [0.11 (0.10- 0.13)] *
Southeast	9,112 (5166.4) )*	11,059 (5945.7) )*	12,145 (6616.0) )*	12,641 (6842.8) )*	2,508 (1286.6) )*	- 75% [0.24 (0.23- 0.26)] *	- 78% [0.21 (0.20- 0.22)] *	- 81% [0.19 (0.18- 0.20)] *	- 81% [0.18 (0.17- 0.19)] *
South	3,096 (4305.4) )*	3,614 (4957.7) )*	3,180 (4404.4) )*	4,367 (5992.9) )*	338 (445.1) )*	- 90% [0.10 (0.09- 0.11)] *	- 91% [0.08 (0.08- 0.09)] *	- 90% [0.10 (0.09- 0.11)] *	- 93% [0.07 (0.06- 0.08)] *
Midwest	710 (1553.4) )*	1,447 (3082.4) )*	1,528 (3217.7) )*	2,121 (4496.0) )*	315 (645.4) )*	- 58% [0.41 (0.37- 0.45)] *	- 79% [0.20 (0.19- 0.22)] *	- 80% [0.20 (0.18- 0.21)] *	- 86% [0.14 (0.13- 0.15)] *

**Table I.** Total absolute number and incidence of hospitalizations for acute bronchiolitis from 2016 to 2020 children under 1 year of age in Brazil and Brazilian macro-regions.

IRR: Incidence rate ratio. CI: Confidence interval. <sup>a</sup> Incidence number. \* $p < 0.05$ .

Accepted Manuscript

Figure 1



Accepted Manuscript

### Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 01/02/2022.

1. Identificação do material bibliográfico:  Tese  Dissertação  Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Tiago Neves Veras

Orientador: Jean Carl Silva

Data de Defesa: 27/08/2021

Título: Fatores Predisponentes de Sibilância em Prematuros nos Primeiros 12 meses de Vida:

Coorte Prospectiva de Maternidade do Sul do Brasil

Instituição de Defesa: Univille

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral  Sim  Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.

TIAGO NEVES  
VERAS:71445471353

Assinado de forma digital por TIAGO  
NEVES VERAS:71445471353  
Dados: 2022.02.01 11:06:08 -03'00'

Assinatura do autor

Joinville, 01 de fevereiro 2022

Local/Data