

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação de Saúde da Criança e do Adolescente

Gabriela Silveira Neves

**AVALIAÇÃO INDIRETA DA MATURIDADE PULMONAR DO RECÉM-NASCIDO  
ATRAVÉS DA DETERMINAÇÃO DA MATURIDADE DA PELE NEONATAL PELA  
LUZ DE LED**

Belo Horizonte

2023

Gabriela Silveira Neves

**AVALIAÇÃO INDIRETA DA MATURIDADE PULMONAR DO RECÉM-NASCIDO  
ATRAVÉS DA DETERMINAÇÃO DA MATURIDADE DA PELE NEONATAL PELA  
LUZ DE LED**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Zilma Silveira Nogueira Reis

Co-orientadora: Roberta Maia de Castro Romanelli

Belo Horizonte

2023

## FICHA CATALOGRÁFICA

N518a Neves, Gabriela Silveira.  
Avaliação indireta da maturidade pulmonar do recém-nascido através da determinação da maturidade da pele neonatal pela luz de led [recursos eletrônicos]. / Gabriela Silveira Neves. -- Belo Horizonte: 2023.  
169f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Zilma Silveira Nogueira Reis.  
Coorientador (a): Roberta Maia de Castro Romanelli.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Recém-Nascido. 2. Idade Gestacional. 3. Recém-Nascido Prematuro. 4. Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-Nascido. 5. Fenômenos Fisiológicos da Pele. 6. Dissertação Acadêmica. I. Reis, Zilma Silveira Nogueira. II. Romanelli, Roberta Maia de Castro. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 420

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

# FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE  
FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA MATURIDADE PULMONAR DO RECÉM-NASCIDO ATRAVÉS DA DETERMINAÇÃO  
DA MATURIDADE DA PELE NEONATAL PELA LUZ

**GABRIELA SILVEIRA NEVES**

Tese de Doutorado defendida no dia 30 de novembro de 2023, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente e aprovada pela Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelas seguintes Professoras Doutoradas: Zilma Silveira Nogueira Reis (UFMG), Roberta Lins Gonçalves (UFAM), Simone Nascimento Santos Ribeiro (FCMMG), Eura Martins Lage (UFMG), Márcia Gomes Penido Machado (UFMG) e Roberta Maia de Castro Romanelli, Coorientadora (UFMG).

Belo Horizonte, 30 de novembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Eura Martins Lage, Professora do Magistério Superior**, em 01/12/2023, às 11:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Roberta Maia de Castro Romanelli, Membro de comissão**, em 01/12/2023, às 12:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Zilma Silveira Nogueira Reis, Professora do Magistério Superior**, em 01/12/2023, às 13:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Roberta Lins Gonçalves, Usuária Externa**, em 01/12/2023, às 13:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Simone Nascimento Santos Ribeiro, Usuária Externa**, em 04/12/2023, às 17:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcia Gomes Penido Machado, Professora do Magistério Superior**, em 05/12/2023, às 14:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2859553** e o código CRC **1BB1C94C**.

## DEDICATÓRIA

À minha mãe, Ana Maria, exemplo de força,  
persistência e perseverança. E à minha avó  
Terezinha, in memoriam, minha referência na  
educação e filantropia.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família e amigos pela compreensão nos momentos da minha ausência e pelo incentivo. Em especial, aos meus pais, Paulo César e Ana Maria, e irmãs, Carol e Mariana, pelo amparo durante esta jornada e apoio em todas as decisões. E principalmente, ao meu marido, Maurício, por compartilhar a vida e rotina, e por sonhar e realizar esses sonhos junto comigo.

À minha orientadora Zilma pela confiança e apoio desde o início e, pela inspiração e motivação com ideias inovadoras. Sua generosidade, sensibilidade e competência me surpreendem a cada dia e eu sou infinitamente grata por ter sua parceria.

À minha coorientadora Roberta pelo acolhimento, paciência, ensinamentos e estímulo.

Ao professor James por gentilmente me receber na *University of Southampton*, Inglaterra, e me proporcionar experiências no ambiente acadêmico, profissional e cultural.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo incentivo e por possibilitar a realização do doutorado sanduíche com experiência internacional.

Aos hospitais participantes da pesquisa, em especial ao Hospital Sofia Feldman, pelo apoio a realização deste trabalho. E especialmente, à todas as famílias que se disponibilizaram a participar deste estudo com seus filhos, sem vocês esse trabalho não seria possível.

Muito obrigada!

## EPÍGRAFE

*“A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original”.*

*(Albert Einstein)*

## RESUMO

**Introdução:** A identificação do prematuro de acordo com o grau de maturidade pulmonar permanece como meta relevante para os sistemas de saúde, já que a intervenção precoce na síndrome desconforto respiratório (SDR) pode reduzir morbimortalidade neonatal. Nesse sentido, foi desenvolvido equipamento optoeletrônico para avaliar indiretamente a maturidade pulmonar do recém-nascido.

**Objetivo:** Avaliar a associação entre a maturidade pulmonar neonatal e a maturidade da pele, através de suas propriedades fotobiológicas.

**Métodos:** Tese apresentada em formato de dois artigos científicos, sendo o primeiro uma revisão sistemática de literatura, título ‘The role of chest X-ray in the diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: a systematic review. O segundo estudo, caso-controle aninhado em coorte, avaliou a correlação entre maturidade da pele e maturidade pulmonar, intitulado ‘Assessment of skin maturity by LED light at birth and its association with lung maturity: clinical trial secondary outcomes’. Recém-nascidos com SDR formaram o grupo caso e aqueles sem SDR foram os controles. A maturidade da pele foi avaliada pelo dispositivo optoeletrônico que adquiriu e registrou a reflectância na planta do pé para análise comparativa. Dados clínicos foram coletados dos prontuários médicos durante 72 horas de acompanhamento do recém-nascido ou até a alta ou óbito, o que ocorresse primeiro. Através de regressão logística binária univariada e multivariada foi avaliada a associação da reflectância da pele com a ocorrência de SDR e, com fatores como admissão na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e necessidade de suporte ventilatório.

**Resultados:** Na revisão sistemática, dentre 1.686 estudos, 23 artigos foram selecionados, envolvendo 2.245 recém-nascidos. Em geral, os estudos apresentaram baixo risco de viés. Os resultados indicam a utilidade da radiografia para diagnóstico e classificação da SDR. Entretanto, não houve enfoque no seu uso obrigatório em estudos científicos, além dos resultados não espelharem as práticas clínicas globais atuais. Quanto ao estudo caso-controle, foram selecionados 640 recém-nascidos, sendo 470 (73,4%) do grupo SDR e 170 (26,6%) controle. A reflectância da pele foi associada à SDR, Exp(B): 0,982 (IC 95%: 0,979 a 0,985), modelo R<sup>2</sup> 0,632, P<0,001. Além disso, houve associação ao suporte ventilatório, Exp(B): 0,996 (0,992 a 0,999), modelo R<sup>2</sup> 0,814, P=0,01, e à internação na UTIN, Exp(B): 0,994 (0,990 a 0,998), modelo R<sup>2</sup> 0,867, P=0,004.

**Conclusão:** O papel da radiografia torácica no diagnóstico da SDR evoluiu, mas sua necessidade e relevância permanecem em debate. Com o advento de uma ferramenta tecnológica acessível e de fácil utilização, que pode ser integrada na prática clínica atual, surge um caminho promissor para a avaliação indireta da maturidade pulmonar. Esta pesquisa é o estudo pioneiro a desvendar o fenômeno de associação entre a maturidade da pele e do pulmão, permitindo uma avaliação não-invasiva durante o período pós-natal.

**Palavras-chaves:** recém-nascido, idade gestacional, prematuridade, síndrome do desconforto respiratório neonatal, fenômenos fisiológicos da pele.



## ABSTRACT

**Introduction:** The identification of premature based on the degree of lung maturity remains a significant goal for health systems, as early intervention in respiratory distress syndrome (RDS) can reduce neonatal morbidity and mortality. In this regard, optoelectronic equipment has been developed to indirectly assess newborns' lung maturity.

**Objective:** To assess the association between neonatal lung maturity and skin maturity, particularly through their photobiological properties.

**Methods:** Two scientific articles were presented as part of this thesis. The first article, a systematic literature review, is titled 'The Role of Chest X-ray in the Diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review.' The second study, a case-control nested within a cohort design, examined the correlation between skin-lung maturity. It is entitled 'Assessment of skin maturity by LED light at birth and its association with lung maturity: clinical trial secondary outcomes'. Newborns with RDS were the case group, while those without RDS were the control. Skin maturity was assessed using an optoelectronic device that recorded reflectance on the sole for comparative analysis. Clinical data were collected from medical records over a 72-hour following birth or until discharge or death, whichever came first. To assess the association of skin-reflectance with RDS and factors such as admission to the neonatal intensive care unit (NICU) and ventilatory support use, both univariate and multivariate logistic regression analyses were employed.

**Results:** In the systematic review, out of 1,686 studies, 23 articles were selected, involving 2,245 newborns. In general, these studies demonstrated a low risk of bias. The results suggest the utility of radiography for diagnosing and classifying RDS. However, there was no specific emphasis on its mandatory inclusion in scientific studies, and the findings may not fully align with current global clinical practices. Regarding the case-control study, 640 newborns were included, with 470 (73.4%) in the RDS group and 170 (26.6%) control. Skin reflectance was associated with RDS, Exp(B) of 0.982 (95% CI: 0.979 to 0.985), model R<sup>2</sup> of 0.632, and P-value of <0.001. Furthermore, an association was observed with ventilatory support, Exp(B) of 0.996 (95% CI: 0.992 to 0.999), model R<sup>2</sup> of 0.814, and P-value of 0.01, as well as admission to the NICU, Exp(B) of 0.994 (95% CI: 0.990 to 0.998), model R<sup>2</sup> of 0.867, and P-value of 0.004.

**Conclusion:** The role of chest radiography in diagnosing RDS has evolved, but its necessity and relevance remain subjects of debate. With the advent of an accessible and user-friendly technological tool that can seamlessly integrate into current clinical practice, a promising avenue emerges for the indirect assessment of lung maturity. This research stands as the pioneering study to unveil the intriguing link between skin and lung maturity, allowing for non-invasive assessment during the postnatal period.

**Keywords:** newborn, gestational age, prematurity, neonatal respiratory distress syndrome, skin physiological phenomena.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS DA TESE

<b>Figura 1.</b> Desenho esquemático representando a reflectância da luz pela pele, de acordo com a maturidade cutânea e pulmonar. ....	25
<b>Figura 2.</b> Linha do tempo do estudo de pesquisa. ....	74
<b>Figura 3.</b> Treinamento para boas práticas clínicas em pesquisa. ....	76
<b>Figura 4.</b> Folder ilustrativo sobre o equipamento optoeletrônico. ....	77
<b>Figura 5.</b> Dispositivo, em protótipo, utilizado na pesquisa, em uso para simulação em boneco. Fonte: arquivo dos pesquisadores. ....	78
<b>Figura 6.</b> Kit utilizado na pesquisa, contendo um equipamento optoeletrônico, um tablet e formulário de coleta de dados. ....	79
<b>Figura 7.</b> Etapas da avaliação da recém-nascido. Fonte: imagens do acervo do projeto, produzidas por designer. ....	80

### FIGURAS DO ARTIGO 1 - The role of chest X-ray in the diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: a systematic review.

<b>Figure 1.</b> Flowchart with detailed research data for the identified studies for each phase, according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [12]. ....	40
---	----

### FIGURAS DO ARTIGO 2 - Assessment of skin maturity by LED light at birth and its association with lung maturity: clinical trial secondary outcomes.

<b>Figure. 1.</b> Participant enrollment timeline. ....	90
<b>Figure. 2.</b> Steps of skin assessment. ....	91
<b>Figure. 3.</b> Flow diagram of participants included in the 72-hour follow-up study. ....	94
<b>Figure. 4.</b> Primary outcomes: newborn skin reflection acquired on the sole of the foot on the first day of life, according to groups of study. ....	96
<b>Figure. 5.</b> Secondary outcomes: newborn skin reflection acquired on the sole of the foot in the first 24h of life, according to Ventilatory support use, yes or no. ....	98
<b>Figure. 6.</b> Secondary outcomes: newborn skin reflection acquired on the sole of the foot in the first 24h of life, according to NICU admission, yes or no. ....	98

### LISTA DE QUADROS

#### QUADROS DA TESE

<b>Quadro 1.</b> Protocolos desenvolvidos para qualidade em pesquisa. ....	76
--	----

## LISTA DE TABELAS

TABELA DO ARTIGO 1 - The role of chest X-ray in the diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: a systematic review.

<b>Table 1.</b> General characterization of eligible articles. ....	41
<b>Table 2.</b> Characterization of CXR use and clinical features associated with NRDS.....	45
<b>Table 3.</b> Quality assessment of selected studies based on the Newcastle-Ottawa Scale. ....	51

TABELA DO ARTIGO 2 - Assessment of skin maturity by LED light at birth and its association with lung maturity: clinical trial secondary outcomes.

<b>Table 1.</b> Clinical characteristics of the studied newborns.....	95
<b>Table 2.</b> Univariate and multivariate analysis of the association between skin maturity and the occurrence of RDS, acquired by the optical device.....	97
<b>Table 3.</b> Secondary outcomes: univariate and multivariate analysis of the association between skin maturity and the need for ventilatory support, during 72 hours of life. ....	99
<b>Table 4.</b> Secondary outcomes: univariate and multivariate analysis of the association between skin maturity and NICU admission, during 72 hours of life. ....	100

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTFM: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CI: Confidence intervals

CPAP: Continuous positive airway pressure

CXR: Chest X-ray

DBP: Displasia broncopulmonar

DPPC: Dipalmitoil fosfatidilcolina

ELBW: Extremely low birth weight

GA: Gestational age

HIC: High income country

IQR: Interquartile range

LBW: Low birth weight

LED: Light emitting diode

LMIC: Lower middle-income country

NICU: Neonatal intensive care unit

NIV: Noninvasive ventilation

NOS: Newcastle-Ottawa Scale

NRDS: Neonatal respiratory distress syndrome

PPV: Positive pressure ventilation

RDS: Respiratory distress syndrome

SDR: Síndrome do desconforto respiratório

UMIC: Upper middle-income country

US: Ultrasound

UTIN: Unidade de terapia intensiva neonatal

VLBW: Very low birth weight

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	18
1.1. DESENVOLVIMENTO PULMONAR.....	18
1.2. ADAPTAÇÃO À VIDA EXTRAUTERINA .....	18
1.3. SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO (SDR).....	19
1.4. MORTALIDADE NEONATAL .....	20
1.5. IDENTIFICAÇÃO E MANEJO PRECOCE DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NEONATAIS.....	21
1.6. DIFERENÇAS ENTRE PAÍSES DESENVOLVIDOS E EM DESENVOLVIMENTO QUANTO AO DIAGNÓSTICO MANEJO DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NEONATAIS .	21
1.7. DESAFIOS DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE SDR ATUAIS .....	22
1.8. SINCRONIA ENTRE A MATURAÇÃO DA PELE E PULMÃO.....	23
1.9. AVALIAÇÃO INDIRETA DA MATURIDADE PULMONAR ATRAVÉS DO EXAME DA PELE .....	23
1.10. REFERÊNCIAS .....	26
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	32
2.1. ARTIGO 1 .....	32
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	73
3.1. OBJETIVO GERAL.....	73
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	73
<b>4. MÉTODOS</b> .....	74
4.1. DESENHO DO ESTUDO .....	74
4.2. CENÁRIO E PERÍODO DO ESTUDO .....	75
4.3. BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS EM PESQUISA.....	75
4.4. A ABORDAGEM DOS FAMILIARES .....	77
4.5. A INTERVENÇÃO E CEGAMENTO.....	78
4.6. PARTICIPANTES .....	80
4.7. SELEÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO .....	81
4.8. HIPÓTESE .....	82
4.9. VARIÁVEIS COLETADAS .....	82
4.10. DESFECHOS .....	82
4.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	83
4.12. REFERÊNCIAS .....	84
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	86

5.1. ARTIGO 2 .....	86
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>109</b>
6.1. REFERÊNCIAS .....	112
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>113</b>
7.1. ANEXO 1. Comprovante de submissão do artigo de revisão sistemática à revista Global Health Action.....	113
7.2. ANEXO 2. Registro do estudo na Plataforma Brasil .....	114
<b>8. APÊNDICES.....</b>	<b>137</b>
8.1. APÊNDICE 1. Protocolo da revisão registrado em base de dados internacional prospero.....	137
8.2. APÊNDICE 2. Protocolo de pesquisa publicado na BMJ Open .....	149
8.3. APÊNDICE 3. Procedimento Operacional Padrão: Critérios de elegibilidade.....	156
8.4. APÊNDICE 4. Procedimento Operacional Padrão: Procedimento Operacional Padrão: O PREEMIE-TEST .....	157
8.5. APÊNDICE 5. Procedimento Operacional Padrão: Registo de dados na plataforma skinage 160	
8.6. APÊNDICE 6. Procedimento Operacional Padrão com os critérios diagnóstico.....	162
8.7. APÊNDICE 7. Formulário de coleta de dados.....	164
8.8. APÊNDICE 8. Dados clínicos coletados, retirado de Reis et al., 2022 (33).....	166

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. DESENVOLVIMENTO PULMONAR

O desenvolvimento do pulmão é um processo coordenado da morfogênese, angiogênese e alveolarização, que abrange cinco estágios distintos: embrionário, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar, que se sobrepõem devido ao desenvolvimento não sincronizado do pulmão (1). De forma breve, durante as fases embrionária (4-7 semanas pós-concepção), pseudoglandular (5 a 17 semanas) e canalicular (16-26 semanas) ocorre a morfogênese ramificada, a partir do surgimento dos brotos pulmonares primários no endoderma do intestino anterior. No estágio sacular (24 a 38 semanas) ocorre a diferenciação epitelial alveolar e, em particular, a maturação do sistema surfactante (células tipo 2 e corpos lamelares). Já o estágio alveolar (36 semanas até 3 anos após o nascimento) refere-se ao processo de formação alveolar durante o qual os septos crescem a partir das paredes saculares para subdividir os sáculos distais em alvéolos, aumentando assim a área de superfície para troca gasosa (2). Logo, recém-nascidos no limite da viabilidade (23-24 semanas de gestação) iniciam a ventilação no estágio canalicular-sacular da formação pulmonar, bem antes da conclusão da morfogênese e da diferenciação alveolar (3).

O surfactante alveolar é essencial para a estabilidade alveolar e, dessa forma para a adaptação à vida extrauterina (3). Consiste em fosfolipídios essenciais dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC), que formam um filme interfacial rígido que reduz a tensão superficial entre o ar e o líquido dentro dos alvéolos, e fosfatidilglicerol que favorece o espalhamento do filme. Além das proteínas, SP-A e SP-D, que desempenham a função imunológica, enquanto SP-B e SP-C aumentam a absorção de fosfolipídios na interface ar-água e otimizam a redução da tensão superficial (4).

### 1.2. ADAPTAÇÃO À VIDA EXTRAUTERINA

Ao nascimento, o recém-nascido pode apresentar uma incapacidade para manter a homeostase respiratória com disfunção resultante na incompatibilidade ventilação-perfusão e troca gasosa. A urgência da insuficiência respiratória traduz-se num diagnóstico rápido e manejo imediato de sua etiologia (5). Em escala global, dentre as principais causas dos problemas de adaptação à vida extrauterina nas primeiras horas de vida está a síndrome do

desconforto respiratório (SDR), com apresentação mais frequente naqueles nascidos prematuramente (3, 5, 6)

Prematuro é o recém-nascido com menos de 37 semanas de idade gestacional. Geralmente, os prematuros são classificados com base na idade gestacional em, extremamente prematuros quando menores de 28 semanas de gestação; muito prematuros entre 28 a <32 semanas de gestação, prematuros moderados têm 32 a <34 semanas, e prematuros tardios entre 34 a <37 semanas (3, 7).

### 1.3. SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO (SDR)

A SDR foi originalmente nomeada como “síndrome do desconforto respiratório idiopático” ou “doença da membrana hialina”, com base na descrição histológica das camadas alveolares de fibrina e de células necróticas e, posteriormente renomeada como SDR após descoberta a deficiência primária de surfactante, combinada com imaturidade estrutural do pulmão (8). Está mais associada ao nascimento prematuro devido ao aumento do surfactante pulmonar ocorrer no final da gestação (1). É observada em 60% dos recém-nascidos prematuros extremos, em 30% dos muito prematuros, e em <5% daqueles nascidos após 34 semanas de gestação (9). A sobrevivência neonatal após o nascimento prematuro aumenta de forma proporcional ao aumento idade gestacional, refletindo a melhoria da maturidade dos sistemas orgânicos (10).

De acordo com as causas da SDR, a deficiência qualitativa e quantitativa de surfactante associada à imaturidade estrutural dos pulmões, ocasiona dificuldade ao recém-nascido prematuro para manter a estabilidade e evitar o colapso dos alvéolos ao expirar (1). No baixo volume pulmonar durante a expiração, a tensão superficial torna-se muito alta, levando à atelectasia. As áreas de atelectasia progressiva, por sua vez, resultam em complacência pulmonar reduzida e baixa capacidade residual funcional, gerando alteração da proporção ventilação / perfusão, com conseqüente hipóxia do tecido e desvio do fluxo sanguíneo das áreas atelectasiadas (shunt intrapulmonar). A hipoxemia é acompanhada de acidose respiratória e/ou metabólica, além de processo inflamatório que resulta em injúria pulmonar e contribui para a perda de função pulmonar (3).



Quando os sintomas da SDR aparecem, geralmente algumas horas após o nascimento, pode ser tarde para prevenir as complicações graves (11). Os sinais de aumento do trabalho respiratório aparecem logo após o nascimento, de caráter progressivo nas primeiras 24 horas e pico por volta de 48 horas. Nos casos de má evolução, a insuficiência respiratória se acentua com hipóxia progressiva acompanhada de deterioração do estado hemodinâmico e metabólico. Nos sobreviventes, a recuperação tem início a partir de 72 horas de vida (12).

#### 1.4. MORTALIDADE NEONATAL

A agenda global de 2030 para o Desenvolvimento Sustentável proporcionou um declínio importante de aproximadamente 53% no número de mortes de crianças menores de 5 anos entre 1990 e 2015, porém o progresso foi desigual entre países, de acordo com a classificação econômica (13). Com relação aos grupos etários, a redução das mortes neonatais ocorreu mais lentamente, 39% em comparação com 60% nas mortes pós-natais e infantis (>1 mês até 5 anos) (14). Dentre os contribuintes para a mortalidade neonatal, as complicações relacionadas à prematuridade estão entre os principais, resultando na morte de aproximadamente um milhão de crianças a cada ano, das quais mais de 99% estão em países de baixa e média renda (15, 16).

A prevalência global estimada de recém-nascidos prematuros em 2020 foi de 9,9%, traduzindo-se em 13,4 milhões de nascidos vivos prematuros (7). Para subgrupos de recém-nascidos prematuros, globalmente, 15,0% de todos os prematuros são nascidos antes de 32 semanas, 10,4% com 28–32 semanas e 4,2% antes de 28 semanas. No mesmo ano, a mortalidade neonatal global foi de 2,4 milhões, sendo 32,8% atribuídos para prematuros adequados para idade gestacional e, 7,7% atribuídos a prematuros pequenos para idade gestacional (17).

Apesar do aumento de casos de SDR em países desenvolvidos, a mortalidade infantil por essa causa reduziu significativamente, mas em ambientes com recursos limitados, a SDR ainda está entre a causa mais comum de mortalidade entre recém-nascidos prematuros (11). No Brasil, foram notificados 3.503.085 recém-nascidos prematuros entre 2011 e 2021, sendo prevalência de prematuridade de 11,1%, com variação entre as regiões, sendo a maior proporção de 11,6% na região Norte e a menor de 10,8% na da região Centro-Oeste (18).

### 1.5. IDENTIFICAÇÃO E MANEJO PRECOCE DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NEONATAIS

Cerca de 75% dos casos de óbitos neonatais relacionados à prematuridade e a maioria das morbidades podem ser prevenidas com a implementação de intervenções como cuidados neonatais essenciais, identificação precoce e tratamento de doenças neonatais e, suporte ventilatório (15). É necessário mais investimento para reduzir as principais lacunas de sobrevivência dos recém-nascidos em países de baixo rendimento (17).

De acordo com a avaliação da maturidade pulmonar, desafios surgem quando um único parâmetro clínico é considerado, como a idade gestacional (19). Recém-nascidos a termo ou prematuros podem apresentar controle ventilatório imaturo ao nascer, promovendo instabilidade respiratória (20). A identificação precoce do grau de maturidade pulmonar do recém-nascido favorece a intervenção e transferência para um centro de alto risco, o que pode significar uma diferença na sobrevida e, possível redução de mortalidade (12). Em algumas ocasiões a SDR pode ser confundida com outras causas de desconforto respiratório, como as síndromes adaptativas, causando atraso no início das estratégias de cuidado e prevenção de complicações, podendo evoluir para insuficiência respiratória e parada cardiorrespiratória (21).

Em muitas situações, a disponibilidade de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) em um centro de excelência está distante do local de nascimento do recém-nascido e, a transferência pode favorecer o prognóstico, uma vez que os recursos serão otimizados (como adequada indicação do uso de surfactante e de suporte respiratório, manutenção da normotermia, além de correção de distúrbios hidroeletrólíticos e nutrição adequada) (15).

### 1.6. DIFERENÇAS ENTRE PAÍSES DESENVOLVIDOS E EM DESENVOLVIMENTO QUANTO AO DIAGNÓSTICO MANEJO DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NEONATAIS

Os cenários de parto são bastante diversos mundialmente, quanto aos recursos humanos e tecnológicos (16). O acesso a recursos tecnológicos como ultrassom e radiografia de tórax para diagnósticos respiratórios é baixo, com ainda menor disponibilidade em áreas rurais e, quando presente apresenta qualidade variável, sendo os países de baixa renda particularmente afetados (22). Com relação aos cuidados respiratórios neonatais, países desenvolvidos incluem

métodos de suporte ventilatório não-invasivos e invasivos, além da administração de surfactante, enquanto nos países em desenvolvimento, o acesso à essas intervenções são limitadas, e maior desigualdade é evidente quando se comparam hospitais públicos com hospitais privados e áreas urbanas com rurais (16).

Foi demonstrado, que qualquer tipo de ventilação mecânica, especialmente a invasiva, está associada a um grande risco de lesão pulmonar e consequente displasia broncopulmonar (DBP), sendo enfatizada a importância de estratégias de ventilação protetora dos pulmões a fim de reduzir as morbidades associadas (23). Apesar do relevante avanço tratamento de recém-nascidos que desenvolvem SDR, continua a haver necessidade de identificar mais cedo aqueles que se beneficiariam da administração de surfactante, sem permitir que haja dramática piora respiratória, como nos casos de administração seletiva, ao mesmo tempo em que evitaria tratar aqueles que demonstram suficiente maturidade pulmonar, como ocorre nos casos de administração profilática. Tal intervenção incluiria a incorporação de testes rápidos de maturidade pulmonar na fase inicial da dificuldade respiratória, identificando neonatos com alto risco de desenvolver SDR (23-25).

### 1.7. DESAFIOS DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE SDR ATUAIS

A atualização das diretrizes europeia de 2022 sinaliza para a abordagem de tratamento preventivo com surfactante baseado na avaliação clínica do trabalho respiratório e da necessidade de oxigênio inspirado para evitar o agravamento da SDR. Dessa forma, mostra menor ênfase atualmente na utilização da radiografia de tórax para diagnóstico e classificação da gravidade da SDR, assim como no uso de gases sanguíneos para análises (12). Logo, os resultados do tratamento da SDR dependem da capacidade clínica de compreender as condições subjacentes aos sintomas apresentados, sendo a escassez de informação diagnóstica um limitador à equipe médica. Outro dilema enfrentado pela equipe é que recém-nascidos prematuros podem desenvolver RDS como consequência da imaturidade pulmonar e da falta de surfactante pulmonar, mas não existe teste diagnóstico estabelecidos dentro de um período clinicamente relevante para prever quais recém-nascidos desenvolverão RDS e se beneficiarão da terapia com surfactante (26). Vários métodos têm sido usados para avaliar a maturidade pulmonar fetal antes do parto, incluindo a amniocentese para marcadores bioquímicos, lecitina e esfingomiélin, aspirado gástrico com contagem de corpos lamelares, Doppler e ressonância

magnética. Há limitações em países em desenvolvimento para a utilização dessas ferramentas relacionadas a altos custos, carência de profissionais habilitados (26-30).

#### 1.8. SINCRONIA ENTRE A MATURAÇÃO DA PELE E PULMÃO

A pele é composta de três camadas, a epiderme, a derme e a hipoderme, variando significativamente em sua anatomia e função, com principal atuação na barreira inicial do corpo contra patógenos, luz ultravioleta (UV), produtos químicos e lesões mecânicas (31). O seu desenvolvimento durante a vida intrauterina é um contínuo que envolve a justaposição e interação dos tecidos mesodérmico e ectodérmico para formar uma barreira protetora, como esperado em recém-nascidos a termo (32). De acordo com a prontidão da barreira cutânea para interagir com o meio externo, é esperado que por volta das 34 semanas de idade gestacional seja encontrado um desenvolvimento estrutural da epiderme, com estrato córneo eficiente, capaz de evitar a perda transepidérmica de água da superfície da pele mantendo a temperatura do recém-nascido (33). Recém-nascidos prematuros apresentam a camada mais externa da epiderme, o estrato córneo, mais fina do que em recém-nascidos a termo, aumentando a permeabilidade e o risco de perda de calor e água, bem como de infecção (34). Uma barreira de pele imatura ao nascer resulta em hipotermia neonatal, que por sua vez aumenta o risco de desenvolver a SDR (35).

O pulmão, de forma semelhante à pele, apresenta sinais de habilidade para adaptar-se à vida extrauterina no último trimestre de gestação. É esperado maior maturação dos alvéolos e um pico na produção de surfactante pulmonar em torno das 35 semanas de gestação (26). Embora estudos tenham demonstrado, durante o período fetal, semelhança nos padrões de crescimento de vários órgãos, sugerindo interação entre eles (36), há poucos estudos relacionando a imaturidade pulmonar à incapacidade da barreira epidérmica. Experimentos animais encontraram na idade da pele um indicador da idade do pulmão (37).

#### 1.9. AVALIAÇÃO INDIRETA DA MATURIDADE PULMONAR ATRAVÉS DO EXAME DA PELE

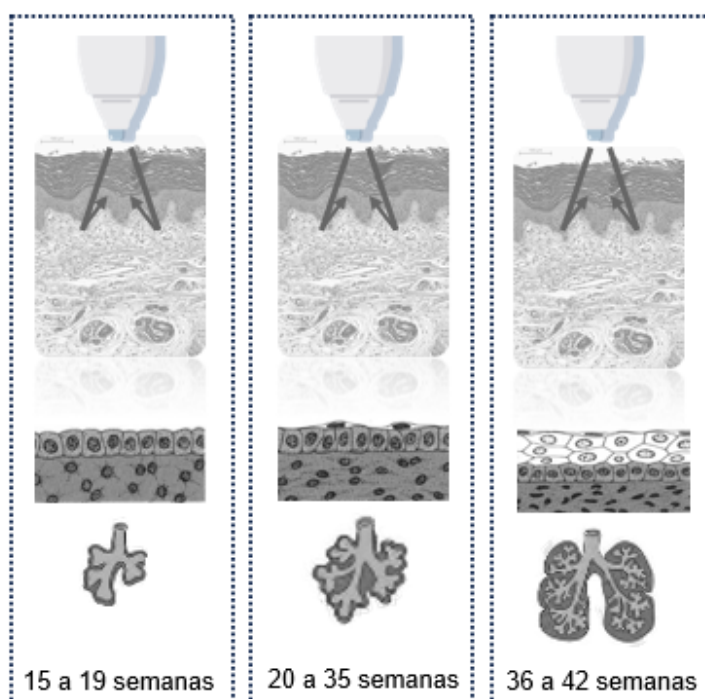
A identificação precoce do recém-nascidos prematuro de acordo com o grau de maturidade pulmonar continua sendo uma meta relevante para os sistemas de saúde, já que a

intervenção precoce para o manejo do desconforto respiratório no recém-nascido pode significar a diferença entre a sobrevivência e, possivelmente, a redução da mortalidade (38). A inadequada classificação de maturidade do recém-nascido não é incomum, principalmente entre os prematuros tardios quando são considerados como a termo, atrasando assim os cuidados necessários (8). Logo, melhorias centradas na qualidade da assistência e na equidade de acesso a tecnologias em saúde podem reduzir as disparidades em cenários de nascimento, na identificação e tratamento de crianças prematuras (39).

Nesse sentido, um equipamento optoeletrônico não-invasivo, foi desenvolvido por equipe multidisciplinar de pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A nova tecnologia, embarcada em equipamento, buscou promover a avaliação indireta da maturidade pulmonar, através do exame da maturidade pele do recém-nascido.

O racional para o exame da pele foi amparado pelo fato de que o estrato córneo, assim como outras camadas superficiais da pele, pode ser penetrado pela luz através de sua espessura e de todos os seus componentes (40). A espessura de cada camada da pele varia de acordo com a região do corpo e categorizada com base na espessura das camadas epidérmica e dérmica (31). Assim, os sistemas optoeletrônicos podem obter sinais de dispersão da luz, capturados em um fotodetector, e estimar as medições da espessura da pele. Além disso, determinados comprimentos de onda do espectro eletromagnético têm o potencial de contribuir para a previsão da espessura e outras propriedades da pele (41).

Este equipamento optoeletrônico já provou segurança e eficácia na capacidade de estimar a idade gestacional ao tocar a pele do recém-nascido, com acurácia de 91,4% em estudos prévios com 781 recém-nascidos. A variabilidade intraobservador foi de 1,97% (IC 95% 1,84% a 2,11%) e interobservador de 2,6% (IC 95%: 2,1% a 3,1%) (42). A partir destes resultados prévios, e como segunda etapa do ensaio clínico multicêntrico, este estudo buscou avaliar a associação da reflectância da pele com a ocorrência da SDR. Nossa hipótese é de que a reflectância da luz pela pele ocorre de forma diferente entre recém-nascidos de acordo com a maturidade da pele e, conseqüentemente, de acordo com o sinal de maturidade pulmonar, representado pela ocorrência ou não de SDR, para além da classificação da idade gestacional (Figura 1). Para isso, e com embasamento no desenvolvimento da pele durante a vida fetal e no desenvolvimento síncrono de órgãos e tecidos, os resultados do exame da pele realizado ao nascimento com o dispositivo optoeletrônico foram combinados com dados clínicos das primeiras 72 horas de vida.



**Figura 1.** Desenho esquemático representando a reflectância da luz pela pele, de acordo com a maturidade cutânea e pulmonar.

Nota: A seta representa a luz de LED emitida pelo dispositivo optoeletrônico, quando penetra e é refletida pela pele. É esperada maior reflectância de luz a partir de uma maior maturidade. Fonte: elaborada pelos autores.

Conforme a Resolução 03/2010 que regulamenta o formato de teses e dissertações do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (Disponível em: [https://ftp.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude\\_crianca/arquivos/2013/resolucao\\_03\\_2010\\_regulamenta\\_formato\\_de\\_teses\\_e\\_dissertacoes.pdf](https://ftp.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_crianca/arquivos/2013/resolucao_03_2010_regulamenta_formato_de_teses_e_dissertacoes.pdf)), essa tese é composta pelos seguintes capítulos: Introdução; 2. Revisão da literatura; 3. Objetivos; 4. Métodos; 5. Resultados e discussão; 6. Conclusão ou considerações finais; 7. Referências; 8. Anexos; 9. Apêndices. A revisão da literatura e os Resultados/discussão da tese foram elaborados em formato de artigos científicos.

## 1.10. REFERÊNCIAS

- 1 MCGOLDRICK, E. et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 12, n. 12, p. Cd004454, Dec 25 2020. ISSN 1361-6137.
- 2 NIKOLIĆ, M. Z.; SUN, D.; RAWLINS, E. L. Human lung development: recent progress and new challenges. **Development**, v. 145, n. 16, Aug 15 2018. ISSN 0950-1991 (Print) 0950-1991.
- 3 THEBAUD, B. et al. Bronchopulmonary dysplasia. **Nat Rev Dis Primers**, v. 5, n. 1, p. 78, Nov 14 2019. ISSN 2056-676x.
- 4 WALTHER, F. J.; WARING, A. J. Aerosol Delivery of Lung Surfactant and Nasal CPAP in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. **Front Pediatr**, v. 10, p. 923010, 2022. ISSN 2296-2360 (Print) 2296-2360.
- 5 TOCHIE, J. N. et al. Global, Regional and National Trends in the Burden of Neonatal Respiratory Failure and essentials of its diagnosis and management from 1992 to 2022: a scoping review. **Eur J Pediatr**, Oct 17 2023. ISSN 0340-6199.
- 6 RUBARTH, L. B.; QUINN, J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. **Neonatal Netw**, v. 34, n. 4, p. 231-8, 2015. ISSN 0730-0832.
- 7 OHUMA, E. O. et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. **Lancet**, v. 402, n. 10409, p. 1261-1271, Oct 7 2023. ISSN 0140-6736.
- 8 DE LUCA, D. Respiratory distress syndrome in preterm neonates in the era of precision medicine: A modern critical care-based approach. **Pediatr Neonatol**, v. 62 Suppl 1, p. S3-s9, Feb 2021. ISSN 1875-9572.
- 9 SEKAR, K. et al. Health Economics and Outcomes of Surfactant Treatments for Respiratory Distress Syndrome Among Preterm Infants in US Level III/IV Neonatal

- Intensive Care Units. **J Pediatr Pharmacol Ther**, v. 24, n. 2, p. 117-127, Mar-Apr 2019. ISSN 1551-6776 (Print) 1551-6776.
- 10 GOULD, A. J. et al. Risk factors for respiratory distress syndrome among high-risk early-term and full-term deliveries. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 35, n. 26, p. 10401-10405, Dec 2022. ISSN 1476-7058 (Print) 1476-4954.
  - 11 BULIMBA, M. et al. Early outcomes of preterm neonates with respiratory distress syndrome admitted at Muhimbili National Hospital, a prospective study. **BMC Pediatr**, v. 22, n. 1, p. 731, Dec 22 2022. ISSN 1471-2431.
  - 12 SWEET, D. G. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. In: (Ed.). **Neonatology**. Switzerland: © 2023 S. Karger AG, Basel., v.120, 2023. p.3-23. ISBN 1661-7819 (Electronic) 1661-7800 (Print)1661-7800 (Linking).
  - 13 SHUKLA, V. V. et al. Predictive Modeling for Perinatal Mortality in Resource-Limited Settings. **JAMA Netw Open**, v. 3, n. 11, p. e2026750, Nov 2 2020. ISSN 2574-3805.
  - 14 LI, Z. et al. Distribution of under-5 deaths in the neonatal, postneonatal, and childhood periods: a multicountry analysis in 64 low- and middle-income countries. **Int J Equity Health**, v. 20, n. 1, p. 109, Apr 26 2021. ISSN 1475-9276.
  - 15 SHUKLA, V.; MWENECHANYA, M.; CARLO, W. A. Dealing with neonatal emergencies in low-resource settings. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 24, n. 6, p. 101028, Dec 2019. ISSN 1744-165x.
  - 16 LATEGAN, I. et al. Respiratory Interventions for Preterm Infants in LMICs: A Prospective Study From Cape Town, South Africa. **Front Glob Womens Health**, v. 3, p. 817817, 2022. ISSN 2673-5059.



- 17 LAWN, J. E. et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. **Lancet**, v. 401, n. 10389, p. 1707-1719, May 20 2023. ISSN 0140-6736.
- 18 ALBERTON, M.; ROSA, V. M.; ISER, B. P. M. Prevalence and temporal trend of prematurity in Brazil before and during the COVID-19 pandemic: a historical time series analysis, 2011-2021. **Epidemiol Serv Saude**, v. 32, n. 2, p. e2022603, 2023. ISSN 1679-4974 (Print) 1679-4974.
- 19 MOORE, E. S. et al. Neonatal functional lung maturity relative to gestational age at delivery, fetal growth, and pregnancy characteristics in triplet births. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 25, n. 1, p. 78-83, Jan 2012. ISSN 1476-4954.
- 20 MAMMEL, D.; KEMP, J. Prematurity, the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia, and maturation of ventilatory control. **Pediatr Pulmonol**, v. 56, n. 11, p. 3533-3545, Nov 2021. ISSN 1099-0496.
- 21 REUTER, S.; MOSER, C.; BAACK, M. Respiratory distress in the newborn. **Pediatr Rev**, v. 35, n. 10, p. 417-28; quiz 429, Oct 2014. ISSN 0191-9601 (Print) 0191-9601.
- 22 FLEMING, K. A. et al. The Lancet Commission on diagnostics: transforming access to diagnostics. **Lancet**, v. 398, n. 10315, p. 1997-2050, Nov 27 2021. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736.
- 23 TANA, M. et al. Respiratory Management of the Preterm Infant: Supporting Evidence-Based Practice at the Bedside. **Children (Basel)**, v. 10, n. 3, Mar 10 2023. ISSN 2227-9067 (Print) 2227-9067.
- 24 ABDOU, A. M. et al. Diagnostic accuracy of lamellar body count as a predictor of fetal lung maturity: A systematic review and meta-analysis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X**, v. 5, p. 100059, Jan 2020. ISSN 2590-1613.

- 25 SIBRECHT, G. et al. Surfactant therapy guided by tests for lung maturity in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 10, n. 10, p. Cd013158, Oct 26 2023. ISSN 1361-6137.
- 26 AHMED, W. et al. Prediction of Neonatal Respiratory Distress Biomarker Concentration by Application of Machine Learning to Mid-Infrared Spectra. LID - 10.3390/s22051744 [doi] LID - 1744. n. 1424-8220 (Electronic),
- 27 AHMED, B.; KONJE, J. C. Fetal lung maturity assessment: A historic perspective and Non - invasive assessment using an automatic quantitative ultrasound analysis (a potentially useful clinical tool). **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 258, p. 343-347, Mar 2021. ISSN 0301-2115.
- 28 JOHNSON, L. M.; JOHNSON, C.; KARGER, A. B. End of the line for fetal lung maturity testing. n. 1873-2933 (Electronic),
- 29 DANIEL, I. W. et al. Lamellar body count and stable microbubble test on gastric aspirates from preterm infants for the diagnosis of respiratory distress syndrome. **Neonatology**, v. 98, n. 2, p. 150-5, 2010. ISSN 1661-7800.
- 30 MOETY, G. A.; GAAFAR, H. M.; EL RIFAI, N. M. Can fetal pulmonary artery Doppler indices predict neonatal respiratory distress syndrome? **J Perinatol**, v. 35, n. 12, p. 1015-9, Dec 2015. ISSN 0743-8346.
- 31 HALL, B. K. Germ layers, the neural crest and emergent organization in development and evolution. **Genesis**, v. 56, n. 6-7, p. e23103, Jun 2018. ISSN 1526-954x.
- 32 ALBAHRANI, Y.; HUNT, R. Newborn Skin Care. **Pediatr Ann**, v. 48, n. 1, p. e11-e15, Jan 1 2019. ISSN 0090-4481.
- 33 JOHNSON, E.; HUNT, R. Infant skin care: updates and recommendations. **Curr Opin Pediatr**, v. 31, n. 4, p. 476-481, Aug 2019. ISSN 1040-8703.

- 34 MARISSSEN, J. et al. The Delicate Skin of Preterm Infants: Barrier Function, Immune-Microbiome Interaction, and Clinical Implications. **Neonatology**, v. 120, n. 3, p. 295-307, 2023. ISSN 1661-7800.
- 35 WALANI, S. R. Global burden of preterm birth. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 150, n. 1, p. 31-33, Jul 2020. ISSN 0020-7292.
- 36 UDAGAWA, J. et al. Analysis of the harmonized growth pattern of fetal organs by multidimensional scaling and hierarchical clustering. **Congenit Anom (Kyoto)**, v. 50, n. 3, p. 175-85, Sep 2010. ISSN 0914-3505.
- 37 TAEUSCH, H. W., JR.; WANG, N. S.; AVERY, M. E. Studies on organ maturation: "skin age" as an indicator of "lung age" in fetal rabbits. **Pediatrics**, v. 49, n. 3, p. 400-5, Mar 1972. ISSN 0031-4005 (Print) 0031-4005.
- 38 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In: (Ed.). **WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes**. Geneva: World Health Organization Copyright © World Health Organization 2015., 2015.
- 39 REICHMAN, V. et al. Using rising tides to lift all boats: Equity-focused quality improvement as a tool to reduce neonatal health disparities. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 26, n. 1, p. 101198, Feb 2021. ISSN 1744-165X (Print) 1744-165x.
- 40 LISTER, T.; WRIGHT, P. A.; CHAPPELL, P. H. Optical properties of human skin. **J Biomed Opt**, v. 17, n. 9, p. 90901-1, Sep 2012. ISSN 1083-3668.
- 41 REIS, Z. S. N. et al. Newborn skin reflection: Proof of concept for a new approach for predicting gestational age at birth. A cross-sectional study. **PLoS One**, v. 12, n. 9, p. e0184734, 2017. ISSN 1932-6203.

- 42 REIS, Z. S. N. et al. Newborn Skin Maturity Medical Device Validation for Gestational Age Prediction: Clinical Trial. **J Med Internet Res**, v. 24, n. 9, p. e38727, 2022. ISSN 1438-8871. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36069805> >.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

O método adotado para a realização da revisão de evidências científicas sobre o tema de estudo foi o formato de revisão sistemática de literatura. A revisão é intitulada ‘*The role of chest X-ray in the diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: a systematic review*’ e apresenta registro na base de dados internacionais PROSPERO sob o número CRD42022336480, APÊNDICE 1. O artigo foi submetido à revista *Global Health Action* em 29/10/2023, comprovante em ANEXO 1.

### 2.1. ARTIGO 1

#### **The role of chest X-ray in the diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: a systematic review**

Gabriela Silveira Neves\*<sup>1</sup>, Zilma Silveira Nogueira Reis<sup>1</sup>, Roberta Maia de Castro Romanelli<sup>1</sup>, Jannine dos Santos Nascimento<sup>2</sup>, André Dias Sanglard<sup>1</sup>, James Batchelor<sup>3</sup>.

**Affiliations:** <sup>1</sup>Postgraduate Program in Health Sciences: Child and Adolescent Health - PPGSCA, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, UFMG, Brazil. <sup>2</sup>Sofia Feldman Hospital - HSF, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. <sup>3</sup>Clinical Informatics and Healthcare Innovation, Faculty of Medicine, University of Southampton, United Kingdom.

**Email Addresses:** neves.gabriela87@gmail.com, zilmamedicina@gmail.com, rmcromanelli@gmail.com, ninne.nascimento2@gmail.com, andre.d.sanglard@gmail.com, J.Batchelor@soton.ac.uk

**Corresponding author:** Gabriela Silveira Neves. Postgraduate in Health Sciences (PPGSCA), Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG). 190, Prof. Alfredo Balena Avenue / 30130-100 - Belo Horizonte – Minas Gerais, Brazil. Email: neves.gabriela87@gmail.com / (+55) 31 9 95150401

**Number of words:** 3996 words, figures: 1, tables: 3, supplementary files: 2.

**Keywords:** Infant, newborn; Radiography; Lung; Neonatal Respiratory Distress Syndrome; Diagnosis.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Chest X-ray (CXR) is the primary diagnostic tool for respiratory profile changes, yet social inequalities, limited access to technology and skilled professionals, and the heightened radiation risk underscore the need for dose reduction and improved healthcare access in neonatology. **OBJECTIVES:** To determine whether CXR is essential for diagnosing and classifying the severity of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) and whether standards of clinical practice are used to establish or assist in the diagnosis of NRDS. **METHODS:** Eligibility criteria included studies on the newborn population with defined criteria for diagnosing NRDS. The search spanned from the earliest record to March 3, 2023, and was conducted on PubMed (MEDLINE), EMBASE, BVS, Scopus-Elsevier, Web of Science, and Cochrane. Bias risk was assessed with the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) and the RoB 2.0 tool. The review process was independently conducted by pairs of reviewers, with conflicts resolved by a senior reviewer. The data were summarized in descriptive tables focusing on CXR utilization and clinical features related to NRDS. **RESULTS:** Out of 1686 studies, 23 articles were selected, involving 2,245 newborns. In terms of income economy classification, 9 (39%) studies were conducted in high-income countries (HIC), 8 (35%) in upper middle-income countries (UMIC), and 6 (26%) in lower middle-income countries (LMIC). All studies used CXR as a diagnostic criterion for NRDS, with 21 (91%) also employing it to classify disease severity. Regarding clinical practices, three articles (13%) did not consider CXR for NRDS diagnosis. Overall, the studies exhibited low risk of bias, with 18 studies classified as good or high-quality and 5 as poor quality. **CONCLUSION:** The findings suggest that CXR aids NRDS diagnosis, severity classification, differential diagnosis, and treatment monitoring. There were no reports questioning its mandatory use in scientific studies, moreover, the results could not mirror the current clinical practices around the world.

**Trial registration:** PROSPERO number CRD42022336480.

## INTRODUCTION

Neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) is a common neonatal disease and the leading cause of death in children worldwide, accounting for approximately 16% of all deaths below five years of age and 35% of deaths among newborns [1]. Socioeconomic status is an important health determinant across maternal and child health outcomes [2] and the majority of neonatal deaths occur in low- and middle-income countries (LMIC) [3]. NRDS is caused by the immature lung structure and function. The lack of pulmonary surfactant, due to either inadequate production or surfactant inactivation in the context of immature lungs, affects the gas exchange leading to acidosis and hypoxemia [4]. The natural course of NRDS is the onset of symptoms at the time of birth with progressive hypoxia and respiratory failure if not treated in time. Therefore, prompt diagnosis is required to ensure an effective treatment and reduce neonatal death rate [5].

Since the definition of NRDS is inaccurate, the current diagnostic includes the assessment of medical records for perinatal risk factors identification, clinical symptoms, radiographic findings, and blood gas analysis with evidence of hypercapnia and hypoxemia [6]. The clinical presentation consists of respiratory symptoms with increased work of breathing, including tachypnea, nasal flaring, grunting, retractions and use of accessory muscles, cyanosis, with decreased air entry on auscultation. The pathognomonic findings on radiography include homogeneous lung disease with diffuse atelectasis, a ground-glass reticulo-granular appearance, with air bronchograms and low lung volumes [7].

In the management of neonatal lung diseases that require NICU admission, chest x-ray (CXR) is the most used medical imaging for the initial diagnosis of major clinical changes in the respiratory profile and is the standard procedure to determine the placement of probes, tubes and catheters [8]. However, social inequalities between high income countries (HIC) and LMIC are worrying in terms of health and well-being. Lack of access to high-cost technologies and professionals trained to perform diagnostic imaging is part of the challenge in offering due care for preterm newborns. Disparities contribute to the increasing global burden of disease and mortality, with infant mortality in the first day of life being 30 times higher in LMIC [9-10].

Furthermore, evidence supports that ionizing radiation causes cellular damage, and that there is a linear increase in lifetime cancer risk, even at low doses of exposure. Neonatal organs which

are not fully developed and are more sensitive to CXR, repeated examinations can cause and amplify radiation damage. The risk of the effects of ionizing radiation is higher the younger the child is, thus dose reduction is a goal in the field of neonatology [5].

Clinical guidelines seek to reinforce scenarios where exposure to ionizing radiation is not necessary, emphasizing it is not always available in low-income settings. However, there is no review demonstrating whether or not radiography is a mandatory criterion for confirming diagnosis [11]. Investigations into the importance of CXR regarding the assessment and diagnosis of NRDS could favor opportune treatment in facilities with scarce resources. Identification of the purpose of the CRX in the diagnosis of NRDS should be evaluated as mandatory use, in conjunction with other criteria, for differential diagnosis, to classify the severity of NRDS, to guide treatment or for other reasons.

Therefore, the review aims to identify whether or not the radiography is essential for the diagnosis as well as for the classification of severity of NRDS. It will also describe the practices and current recommendation for CXR for newborns with SDR and differential diagnosis.

## **METHODS**

### **Eligibility Criteria**

The systematic review had the International Prospective Registry of Systematic Reviews under PROSPERO number: CRD42022336480. The research protocol followed the recommendations of the PRISMA Statement [12]. To structure the research question about the role of radiography in diagnosing and classifying the severity of NRDS, the acronym PECOS was used. Therefore, in the search for evidence, infants, newborns were considered for (P) Population; for (E) Exposure the CXR; as (C) Comparator the standards of clinical practice to establish or assist in the diagnosis of NRDS. Current clinical standards, such as evaluation of signs and symptoms, as well as laboratory tests, cited as supporting the diagnosis; as (O) Outcomes the NRDS diagnosis (primary) and NRDS severity classification (secondary); and (S) Study the observational and interventional studies.

Inclusion criteria were observational and interventional studies based on the newborn population from the earliest record to the 3rd of March 2023, the beginning of the search. The



language was restricted to English, Portuguese, Spanish, and French. Studies that provided NRDS diagnosis as outcome were eligible for inclusion. It was considered studies investigating the criteria used to diagnose NRDS and the mandatory use or not of the CXR.

Studies that did not refer to research questions as well as those with no definition of SDR or the use of the CXR for this diagnosis, in addition to incomplete articles, abstracts, review articles, editorials, books, scholar papers, dissertations and theses were excluded.

### **Information Sources**

The search was conducted on PubMed (MEDLINE), EMBASE, BVS, Scopus-Elsevier, Web of Science, and Cochrane. Searching process was conducted through descriptors and correlates found in the Medical Subject Heading (MeSH) and descriptors in Health Sciences (DeCS): Infant, newborn; Neonatal Respiratory Distress Syndrome; Diagnostic X-Ray; Lung and its synonyms, combined with each other using the Boolean operator "AND" and "OR", according to the search strategy of each database.

### **Search Strategy**

Complete search strategy, adopting specific descriptors linked to Boolean operators, was ("Infant, Newborn" OR Neonate OR Newborn OR "Newborn Infant") AND (Radiography OR "Diagnostic X Ray" OR "Diagnostic X Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Ray" OR "Diagnostic X-Ray Radiology" OR "Radiology, Diagnostic X Ray" OR "X Ray Radiology, Diagnostic" OR "X Ray, Diagnostic" OR "X-Ray Radiology, Diagnostic" OR "X-Ray, Diagnostic" OR "X-Rays, Diagnostic") AND (Lung OR Chest) AND ("Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Hyaline Membrane Disease" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome" OR "Disease, Hyaline Membrane"). The search strategy was applied for descriptors present in the title and abstract. Whenever possible, the following filters were used: type of studies: only in humans; and methodological design: clinical trials, cohort, and clinical practice guidelines; limited to medical and health subject area; limited to thorax Radiography. Supplementary file 1 provides the full line by line search strategy as run in each database with the sequence of terms that were used to search on interfaces.

### **Selection Process**

References retrieved from search strategies were exported to StArt<sup>®</sup> (v.3.3. Beta 03) file [13], and duplicates were removed. After this procedure, studies were screened by titles and abstracts, according to inclusion criteria outlined above. Records screened in this step had their full-text versions then assessed to determine if they met the inclusion criteria. This research had two independent pairs of reviewers and a third senior investigator to solve any discrepancies, for each step.

### **Data Collection Process**

The final selection of included studies was carried out for qualitative and quantitative analysis. It was considered studies investigating the criteria used to diagnose NRDS and the mandatory use or not of the CXR. Subsequently, data were extracted and the characteristics of the included studies were broken down: authors, year of publication, study period, country, study design, population characteristics, main objective, clues for diagnosis with clinical evaluation, such as oximetry, frequency and signs of respiratory effort, or by laboratory tests and CXR. Any other data of interest that reply to the scientific question was taken into account.

### **Data Items (Outcomes)**

Investigations into the rate of NRDS and the importance of CXR in the assessment of NRDS was performed in each study. The main use of this exam was marked as 1) mandatory criterion for the RDS diagnosis conjoining clinical criteria, 2) to complete the clinical criteria, but not as a mandatory for diagnosis, 3) to assess other diseases (differential diagnosis of pulmonary conditions), 4) to classify the severity of NRDS, 5) guide the surfactant administration, or 6) for any other reason, such as verifying the correct placement of devices as an endotracheal tube. The main patterns in the x-ray findings to characterize the NRDS was described as well as the criteria considered for differential diagnosis. When available, the time when the CXR was taken was presented. In studies with a control group, the best diagnostic accuracy was described. When classifying the severity of NRDS, the classification method/system was detailed. When used to guide exogenous surfactant replacement, the timing and patterns observed on CXR were revealed.

Signs used for diagnosing and grading the severity of NRDS were searched inside CXR, for instance ground glass appearance, air bronchogram, reduced lung expansion, atelectasis and

pneumothorax. For clinical evaluation, signs such as tachypnea, grunting, use of accessory muscles for breathing, apneic attacks, need for ventilatory support needed and also the required FIO<sub>2</sub>, cyanosis or need of intubation for surfactant administration. Gasometry results with identification of hypoxemia and acidosis were analyzed as well.

### **Data Items (Other Variables)**

Characteristics of interest were the number of newborns, ranges of gestational age and birth weight, rates of antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation, settings, maternal, fetal, or newborn diseases. Subgroups of analysis are planned on the basis of socioeconomic inequalities (LMIC vs. HIC); grades of prematurity (extremely preterm vs. very preterm vs. moderate to late preterm), birth weight categories (low birth weight vs normal birth weight vs high birth weight), and arrangements considering the date of publication.

### **Study Risk of Bias Assessment**

For the risk of bias in randomized trials, the revised RoB 2.0 tool was used. The methodological quality of selected observational studies was evaluated by the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) adjusted for the context of the review [14], detailed in Supplementary file 2. The cohort and case control studies could be awarded a maximum of nine stars. Four stars were possible for sample selection, two for comparability between the NDRS diagnoses techniques (CXR and other) and three for outcomes, valuing the appropriate and clearly described statistical treatment. The cross-sectional studies could be awarded a maximum of ten stars. Five stars were possible for sample selection, two for comparability between the NDRS diagnoses techniques (CXR and other) and three for outcomes. The higher the number of stars, the higher the quality of the article. While not explicitly stated in the NOS rating guidance, we used the following score ranges to qualitatively categorize the overall quality of the cohort and case-control studies: 0 to 4=poor quality; 5 to 7=fair quality; 8 to 9=high quality. For cross-sectional studies we used the following score ranges: 0 to 4=Unsatisfactory quality; 5 to 6=Satisfactory quality; 7 to 8= good quality; 9 to 10=high quality [15].

### **Synthesis Methods**

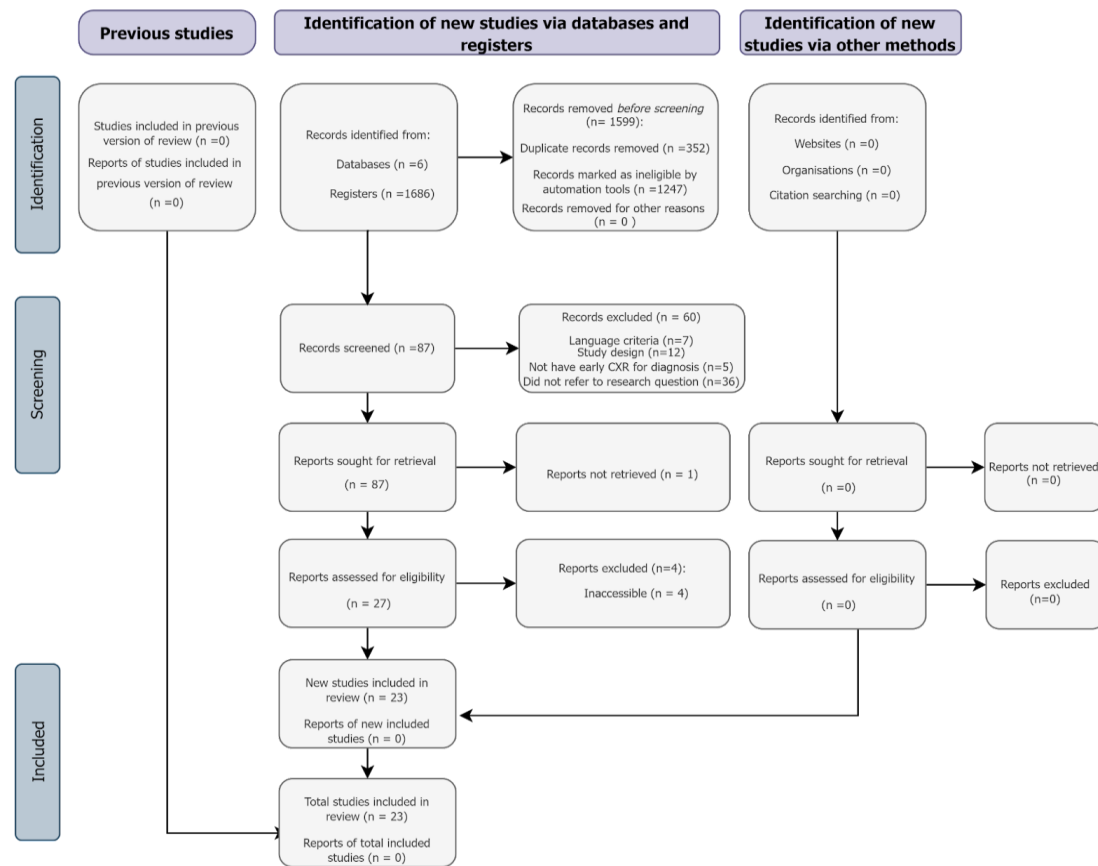
The primary endpoint of the study was the diagnosis of NRDS, and the effect measures were the number of studies that did or did not recommend CXR as a diagnostic criterion for NRDS. Furthermore, the synthesis of the diagnostic of NRDS with and without CXR support was

compared. Measures of effect were the number of studies with or without recommendation or utilization of CXR as a mandatory step for the disease diagnosis. The secondary outcome was the utilization of an early CXR as a criterion for NRDS severity classification. In addition, elements of CXR analysis considered relevant for such classification were extracted and a summary of the topic was provided. Differences in diagnostic rates between CXR and other diagnostic methods, such as clinical patterns, were summarized, as well as divergences in severity rating rates.

After extraction, the data was summarized in tables. Characteristics of the studies, epidemiological characteristics of the participants, year, author, and outcomes were identified and described. Subgroups of analysis were planned, when available, on the basis of socioeconomic inequalities (LMIC vs. HIC); grades of prematurity (extremely preterm vs. very preterm vs. moderate to late preterm); birth weight categories (low birth weight vs normal birth weight vs high birth weight); and arrangements considering the date of publication.

## **RESULTS**

The data search, screening and inclusion procedures are illustrated in Figure 1. In the first phase of the search, known as Identification, 1,686 studies were retrieved. Among these, 762 were sourced from the PubMed database, 635 from Scopus, 1 from Web of Science, 25 from Cochrane, 42 from BVS, and 221 from Embase. During the subsequent Screening phase, a thorough analysis of titles and abstracts narrowed the selection down to 87 articles for further evaluation of their full texts. Ultimately, 23 articles were included for data extraction and synthesis in accordance with the established protocol, and they involved a total of 2,245 newborns.



**Figure 1.** Flowchart with detailed research data for the identified studies for each phase, according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [12].

The general characterization of eligible articles is presented in Table 1. Among the 23 articles included, the publication years ranged from 1987 to 2022. The study designs varied, with 9 (39%) being cohort studies, 5 (22%) case-control studies, 8 (35%) cross-sectional studies, and 1 (4%) clinical trial. The sample sizes in these studies ranged from 33 to 235 newborns. In terms of the economic classification, according to the World Bank Atlas method, 9 (39%) were conducted in HIC, 8 (35%) were in the UMIC, and 6 (26%) were in the LMIC. Regarding the target population, there were variations among the studies based on the gestational age included. Specifically, 8 (35%) studies included all gestational ages, 12 (52%) focused solely on preterm newborns, 2 (9%) included late preterm and term newborns, and one (4%) exclusively studied term newborns.

**Table 1.** General characterization of eligible articles.

Author / year	Income group	Study design	N	Range of birth weight (grams)	Range of GA (weeks)	Target population	Groups of study
Wood, B.P., et al., 1987 [16]	HIC	Clinical trial	60	-	25 to 29	Newborns at risk for RDS	Endotracheal surfactant vs. placebo (NaCl)
Kurl, S., et al., 1997 [17]	HIC	Cross-sectional	99	Median: 3000	24 to 41	Newborns admitted to NICU with early respiratory distress	Clinicians diagnosis vs. radiologists diagnosis
Bober, K., et al., 2006 [18]	HIC	Cross-sectional	131	Mean $\pm$ DP (min to max): 1898 $\pm$ 864 (500 to 4400)	Mean $\pm$ DP (min to max): 32 $\pm$ 4.4 (24 to 42)	Newborns admitted to NICU with signs of respiratory failure	US vs. CXR for RDS severity classification
Shahramian, I., et al., 2013 [19]	LMIC	Case-control	130	Mean $\pm$ DP: 2575 $\pm$ 791	Mean $\pm$ DP: 35.500 $\pm$ 2.213	Newborns admitted to NICU with Apgar score more than 7	Preterm newborn vs. full-term newborns
Raimondi, F., et al., 2014 [20]	HIC	Cross-sectional	54	Mean $\pm$ DP: 1703 $\pm$ 583	Mean $\pm$ DP: 32.5 $\pm$ 2.6	Preterm newborns admitted to NICU with moderate respiratory distress and treated with nCPAP	US vs. CXR for RDS severity classification
Yin, X., et al., 2014 [21]	UMIC	Case-control	83	Mean $\pm$ DP: 2945.3 $\pm$ 193.3 (RDS) and 2969.2 $\pm$ 247.3 (control)	Mean $\pm$ DP: 38.0 $\pm$ 0.7(NRDS) and 38.2 $\pm$ 0.8(control)	Full-term newborns with RDS	RDS vs. health newborns
Tagliaferro, T., et al., 2015 [22]	HIC	Cohort	235	Median: 713 CPAP failure and 805 CPAP success	Median (IQR): 26 (25–26) CPAP failure and 27 CPAP success	All inborn ELBW newborns admitted to NICU	Newborns who succeeded nCPAP vs. newborns who failed nCPAP
El-Malah, H.E. et al., 2015 [23]	LMIC	Cohort	100	Mean (min to max): 2400 (2100 to 3000)	$\geq$ 36 (mean 37.86)	Newborn with clinical and radiographic signs of RDS.	US vs. CXR for RDS severity classification
Liu, J., et al., 2015 [24]	UMIC	Case-control	100	Mean $\pm$ DP: 2320 $\pm$ 353 (RDS) and 2297 $\pm$ 411 (control)	Mean $\pm$ DP: 34.9 $\pm$ 2.7 (RDS) and 35.1 $\pm$ 2.8 (controls)	Newborns admitted to NICU	RDS vs. health newborns

Sawires, H.K., et al., 2015 [25]	LMIC	Case-control	130	Mean $\pm$ DP: 1384.22 $\pm$ 176.46 (group) and 1580.6 $\pm$ 204.44 (control)	Mean $\pm$ DP: 29.91 $\pm$ 1.33 (group) and 34.22 $\pm$ 1.05 (control)	Preterm newborns admitted to NICU	US vs. CXR for RDS complications
Abdelsadek, A., et al., 2016 [26]	LMIC	Cross-sectional	40	Mean (min to max): 1600 (1000 to 2500)	Mean (min to max) 33 (29 to 35)	Preterm newborns admitted to NICU with respiratory failure within 6h of life and birth weight appropriate for GA	RDS severity classification
Rachuri, H., et al., 2017 [27]	LMIC	Cross-sectional	94	Mean $\pm$ DP: 1987 $\pm$ 669 (group) and 2349 $\pm$ 653 (control)	Mean $\pm$ DP: 34.5 $\pm$ 3.2 (group) and 35.9 $\pm$ 2.7 (control)	Newborns admitted to NICU with respiratory distress who had CXR and US within 4h admission	US vs. Gold Standard (clinic-radiological diagnosis)
Perri, A.; et al., 2018 [28]	HIC	Cohort	56	Mean $\pm$ DP: 1442 $\pm$ 520	Mean $\pm$ DP: 31 $\pm$ 3	Newborn admitted to NICU with respiratory failure within 2h of life and treated with nCPAP.	US vs. CXR to predict surfactant administration
Li, Y. ; Lin, L. ; Wang, Q., 2018 [29]	UMIC	Cross-sectional	150	Mean $\pm$ DP: 1: 2120 $\pm$ 430 2: 2050 $\pm$ 390 3: 2100 $\pm$ 460 4: 2010 $\pm$ 470	Mean $\pm$ DP: 1: 33.75 $\pm$ 1.53 2: 32.78 $\pm$ 2.31 3: 33.09 $\pm$ 1.67 4: 33.41 $\pm$ 1.61	Preterm newborn with LBW and RDS who underwent alveolar lavage therapy	Expression levels of caspase-3 and Bcl-2 vs. CXR in RDS severity classification
Grimaldi, C., et al., 2019 [30]	HIC	Cohort	52	Mean $\pm$ DP: 2065 $\pm$ 1174	Median (range): 33 (25–41)	Newborns who needed a CXR because of respiratory conditions during the first 24 h of life	US vs. CXR for RDS diagnosis
Pasic, I.S., et al., 2020 [31]	UMIC	Cross-sectional	51	Median (min to max): 1790 (1570 to 2160)	Median: 31	Newborns $\leq$ 35 weeks of GA with positive clinical and laboratory signs of impaired respiratory function	US vs. CXR for RDS diagnosis
Vardar, G., et al., 2020 [32]	UMIC	Cohort	45	Median (IQR): 1290 (975–1720)	Median (IQR): 30 (27–32)	Preterm infants < 34 weeks GA with RDS	US vs. CXR for RDS classification and to predict surfactant
Kayki, G., et al., 2021 [33]	UMIC	Cohort	71	Mean $\pm$ DP: 1265 $\pm$ 415	Mean $\pm$ DP: 29.6 $\pm$ 2.3	Preterm newborn admitted to NICU with $\leq$ 32 weeks GA, treated with nCPAP due to respiratory distress.	US vs. CXR for surfactant administration

Aldecoa-Bilbao, V.; et al., 2021 [34]	HIC	Cohort	144	Mean $\pm$ DP: 1175 $\pm$ 314 (No surfactant) and 1066 $\pm$ 397 (Surfactant)	23+0 to 31+6	Preterm newborn admitted to NICU with GA between 23+0 and 31+6 who required noninvasive ventilation for RDS.	US vs. CXR for surfactant administration
Oktem, A., et al., 2021 [35]	UMIC	Cohort	40	Mean $\pm$ DP (min to max): 1817.12 $\pm$ 211 (600 to 3260)	Mean (min to max): 32 weeks $\pm$ 4 days (26 +4 to 37)	Preterm newborns admitted to NICU with RDS and who need surfactant administration	Before vs. after surfactant administration (US vs CXR)
Reza, M.; et al., 2021 [36]	LMIC	Cross-sectional	33	Mean: 1230	Mean (min to max): 29.64 (<28 to 34)	Preterm newborns admitted to NICU	US vs. CXR for RDS diagnosis
Eldeen, S.M.; et al., 2022 [37]	HIC	Case-control	177	Mean $\pm$ DP: 2800 $\pm$ 580	Mean $\pm$ DP: 36.8 $\pm$ 1.65	Newborns $\geq$ 35 weeks with RDS and who required any type of respiratory support	< 35 weeks newborns with RDS vs. $\geq$ 35 weeks newborns with RDS
Xiao, Y., et al., 2022 [38]	UMIC	Cohort	170	Mean $\pm$ DP: 1- mild: 2709 $\pm$ 124 2- severe: 1660 $\pm$ 750	Mean $\pm$ DP: 1- mild RDS: 34.3 $\pm$ 5.14 2- severe RDS: 30.2 $\pm$ 3.39	Newborns admitted to NICU with RDS	Severe RDS vs. mild RDS

HIC: High income country. UMIC: Upper middle-income country. LMIC: Lower middle-income country. nCPAP: Nasal continuous positive airway pressure. RDS: Respiratory distress syndrome. GA: Gestational age. NICU: Neonatal intensive care unit. CXR: Chest x-ray. LBW: Low birth weight. ELBW: Extremely low birth weight. US: Ultrasound



Table 2 provides an overview of the characterization of CXR usage and the clinical features associated with NRDS. It's worth noting that there was no consensus regarding the exact timing of CXR exposure in the included studies. While all studies reported the use of the first CXR for diagnosing NRDS, the timing of this CXR varied. Specifically, in 12 (52%) of the studies, the CXR was conducted between 2 to 24 hours of life. Four (17%) did not define a specific timing, four (17%) considered the timing after admission to the NICU, two (9%) specified the CXR being conducted 2 hours after CPAP initiation, and one (4%) reported that the CXR was done before surfactant administration.

**Table 2.** Characterization of CXR use and clinical features associated with NRDS.

Author / year	Time of the first CXR	CXR features associated to NRDS	Clinical features associated to NRDS	Protocol/guideline for NRDS diagnosis	NRDS severity classification	Other use for CXR	Summary of the topic
Wood, B.P., et al., 1987 [16]	Within 90 minutes of NICU admission	Reduced lung expansion, reticular densities, air bronchogram, consolidation of lungs.	Mean airway pressure and FiO <sub>2</sub> required for adequate ventilation	No	Class 1 to 3, proposed by the authors	Differential diagnosis and surveillance	The radiological data provided support of the surfactant replacement efficacy evaluation.
Kurl, S., et al., 1997 [17]	Within first 3 h of life	Homogeneous, opaque infiltration, air bronchogram.	Retractions, tachypnea, supplemental oxygen, acid-base disturbance in arterial blood gas analysis	No	Mild or Moderate (clinical definition)	Differential diagnosis	There was 95% agreement between clinicians and radiologists for NRDS diagnosis. The first CXR taken had the greatest impact in the care of neonates.
Bober, K., et al., 2006 [18]	Within first 24 h of life	Not described but based on Hansen T, Corbet A (1991) criteria	CRIB	Hansen and Corbet; 1991	Grade 1 to 4	None	US examination cannot replace CXR as it overestimates the diagnosis of NRDS
Shahramian, I., et al., 2013 [19]	Undefined	Granularity of lungs, air bronchogram and white out lungs with loss of cardiac borders	None	No	Normal, Mild, moderate and severe	None	Increase of serum Brain Natriuretic Peptide (BNP) level correlates to RDS severity (CXR) in premature infants.
Raimondi, F., et al., 2014 [20]	After 120 minutes from the initiation of CPAP	Ground glass shadowing, air bronchograms, alveolar shadowing, white-out of the lung fields with obscuring of the cardiac border	Retractions, nares dilatation, grunting and acid-base disturbance in arterial blood gas analysis	No	Grade 1 to 4 by Arthur (2001)	Surveillance and prediction of CPAP failure	After a 2-hour nCAP trial, US largely outperformed CXR in predicting the need for intubation.
Yin, X., et al., 2014 [21]	Undefined	Bilateral transmittance reduced, small mesh-like particle shadow, air bronchogram; blurred heart and diaphragm contours, white lung	Moaning, dyspnea, acid-base disturbance in arterial blood gas analysis, supplemental oxygen and mechanical ventilation	Shao et al, 2011	Grade I to IV by Shao et al, 2011	None	SP-B expressed in bronchoalveolar lavage fluid is inversely related to the severity of NRDS (CXR) in full-term newborn.

Tagliaferro, T., et al., 2015 [22]	Within first 2h of life	Reticulogranular infiltrates, air bronchogram, alveolar opacification making the borders of the heart, thymus and diaphragm unclear, lungs quite airless	Acid-base disturbance in arterial blood gas analysis	Kero and, Mäkinen, 1979	Class 1 to 3 by Kero and Mäkinen (1979)	Prediction of CPAP failure	Early radiologic evidence of severe NRDS is predictive of CPAP failure, especially in infants with GA<26 weeks
El-Malah, H.E. et al., 2015 [23]	Within first 24 h of life	Reticulogranular or ground glass opacification, progressive hypo-aeration and air bronchograms.	CRIB	Hansen and Corbet; 1991	Stage I to IV by Hansen T, Corbet A (1991)	Follow up treatment of RDS	The US can be an alternative diagnostic imaging modality for CXR in follow up treatment of NRDS and subsequent reduction dose of radiation
Liu, J., et al., 2015 [24]	After NICU admission	Hypoexpansion, fine granular densities, air bronchogram, ground-glass opacities, blurred cardiac borders, or white lungs	Tachypnea, grunting, retractions, cyanosis, reduced breath sounds, ventilatory support, acid-base disturbance in arterial blood gas analysis	No	Grade 1 to 4 by Ayachi et al. (2005), Bouziri et al. (2007), Faix et al. (1989) and Liu et al. (2010)	None	The US is accurate and reliable to diagnose NRDS. More research is needed to replace CXR.
Sawires, H.K., et al., 2015 [25]	Within first 6h of life	Ground glass veiling, bilateral reticulonodular pattern, air bronchogram, bilateral symmetric parenchymal opaqueness	Tachypnea, dyspnea, retraction, grunting or cyanosis, acid-base disturbance in arterial blood gas analysis	No	Grade 1 to 4	Differential diagnosis, surveillance and detection of RDS complications	US is superior to CXR in the detection of NRDS complications (except for pneumothorax). It could be value in reducing exposure to unnecessary radiation
Abdelsadek, A., et al., 2016 [26]	Within first 6 h of life	Hypovolemic lung reticulogranular mottling or without air bronchograms, bilateral opacification of lungs	Down score and laboratory analysis	No	Mild or Severe RDS	None	US cannot replace standard CXR in diagnosing potential causes of neonatal respiratory failure because of its tendency to over-diagnose NRDS
Rachuri, H., et al., 2017 [27]	Within 4 h of NICU admission	Diffuse atelectasis, 'ground glass' appearance of the lung fields, low lung volume, air bronchograms	Tachypnea, retractions and/or grunting, Downe's score	No	No	Differential diagnosis and detection of RDS complications	US can be used to diagnose different etiologies of respiratory distress in neonates. However, CXR is superior to evaluate complications of NRDS.

Perri, A.; et al., 2018 [28]	Within 2h from the initiation of CPAP (before surfactant administration)	Reduced radiolucency, air bronchogram, blurred cardiac and diaphragmatic margins, white lung fields	Shallow breathing, grunting, retractions, acid-base disturbance in arterial blood gas analysis	European Consensus Guidelines, 2016	Class 1 to 4 by Cattarossi et al. (2010)	To guide surfactant administration	US predicts the need for surfactant more reliably than CXR
Li, Y. ; Lin, L. ; Wang, Q., 2018 [29]	Within first 4 h of life	Reduced radiolucency, air bronchogram, unclear heart and diaphragmatic surfaces, white lung syndrome	Dyspnea, grunts, and acid-base disturbance in arterial blood gas analysis	Shao et al, 2011	Grades 1 to 4	None	The severity of NRDS in the CXR is positively related with the concentration of caspase-3 in alveolar lavage fluid, and negatively correlated with the expression level of Bcl-2
Grimaldi, C., et al., 2019 [30]	Within first 24 h of life	Ground glass shadowing, air bronchograms, confluent alveolar shadowing, and complete white lungs obscuring the cardiac border	Dyspnea, cyanosis, retraction, respiratory support, surfactant therapy	No	Grades 1 to 4 by Agrons et al. (2005), Lobo (2006)	Differential diagnosis and detection of complications of RDS	The US is superior to CXR for NRDS diagnosis, for differential diagnosis and complications. However, CXR remains necessary for newborns in mechanical ventilation.
Pasic, I.S., et al., 2020 [31]	Undefined	Fine homogenous, ground-glass shadowing, air bronchogram, alveolar shadowing obscuring cardiac border	Not clear: clinical signs and acid-base disturbance in arterial blood gas analysis	No	Stage I to IV by Drorbaugh and Fogg (1956)	None	US can be used as complementary modality to CXR, decreasing the number of ionizing radiations in premature newborns
Vardar, G., et al., 2020 [32]	Within first 2 h of life	Reticulogranular or ground-glass pattern, air bronchograms, bilateral opacification of lungs with loss of cardiac borders	Not clear: clinical signs, acid-base disturbance in arterial blood gas analysis, FiO2	European Consensus Guidelines, 2016	Stage I to IV by Wambach and Hamvas (2015)	To guide surfactant administration and predict CPAP failure	US is superior to CXR to predict severity of NRDS, surfactant administration and CPAP failure
Kayki, G., et al., 2021 [33]	Within first 2 h of life	Reticular appearance, decreased transparency, air bronchogram, white lung with obscuring cardiac border	Not clear: clinical signs and acid-base disturbance in arterial blood gas analysis	European Consensus Guidelines, 2019	Stage I to IV by Perri et al (2018), Arthur (2001)	To guide surfactant administration	Earlier US (20–30 min) is superior to CXR to predict surfactant administration
Aldecoa-Bilbao, V.; et al., 2021 [34]	After NICU admission	Decreased pulmonary expansion, generalized reticulogranular lung opacities and air bronchograms	Shallow breathing, tachypnea, grunting, nasal flaring, and retractions	No	CXR score (0–8 points) adapted from Perri et al. (2018)	To guide surfactant administration	US showed higher sensitivity and predictive values compared with CXR to predict surfactant administration.

Oktem, A., et al., 2021 [35]	Before Surfactant administration	Granular pattern of lung parenchyma, air bronchograms and atelectasis	tachypnea, nasal flaring, retractions, or grunting	No	No	Surveillance, to guide surfactant administration, and differential diagnosis	US is superior to CXR in differential diagnosis, and can be used for surveillance without risks of ionization
Reza, M.; et al., 2021 [36]	Within first 24 h of life	Lung consolidation, air bronchogram, white-lung appearance.	None	No	According to grades 1 to 4	None	There was an agreement of 63.3% between US and CXR in NRDS diagnosis.
Eldeen, S.M.; et al., 2022 [37]	Undefined	Ground glass, air bronchogram, low lung volume	Tachypnea, apnea, reduced breath sounds, cyanosis, surfactant therapy	Local guideline	Mild to severe by Shashidha (2016), Hansen (1991)	None	NRDS among full-term and near-term newborns present mostly mild-to-moderate courses.
Xiao, Y., et al., 2022 [38]	Within first 6 h of life	Reticular shadows, white-out appearance, heart shape blurred	None	No	Grade I to IV by Gómez (2020), Hiroyuki (2018)	To guide surfactant, surveillance	US and CXR had the same diagnostic effect on NRDS

CRIB: clinical risk index for babies Score. US: Ultrasound. CPAP: continuous positive airway pressure. CXR: chest x-ray. NRDS: neonatal respiratory distress syndrome

### **Primary endpoint**

In the examination of the role of CXR, all studies consistently utilized it as the standard for diagnosing NRDS. Regardless of varying study objectives, the examination remained essential in all cases. In summary, the reports emphasized that CXR cannot be replaced by other tools for diagnosing RDS [18, 23-24, 26-27, 30-31]. Furthermore, the first CXR taken had the greatest impact on neonatal care [17, 22]. There was a consensus among health professionals in diagnosing with the exam, including agreement between clinicians and radiologists [17]. Additionally, there was agreement between CXR and other exams, such as ultrasound (US), for RDS diagnosis [36, 38]. However, while CXR has the ability to support the prediction of surfactant administration [16], it can be replaced by other tools for this purpose [28, 32-35].

### **Secondary endpoint**

The importance of CXR in classifying the severity of NRDS was emphasized in 21 (91%) of the studies. The classification systems varied, typically consisting of either three or four classes, often referred to as stages or grades. The main characteristics observed on CXR progressively worsen with higher NRDS severity classifications. These principal patterns include a fine ground glass appearance with reduced lung volume and an air-bronchogram within the cardiac shadow. Selected studies reported agreement between CXR and other exams (e.g. the US) for RDS severity classification [19, 21, 29], while others suggested that CXR was surpassed by alternative methods [32].

In terms of the standards of clinical practice for establishing or assisting the diagnosis of NRDS, three articles (13%) did not consider it at all. Additionally, CXR had other applications in the included studies, including 6 (26%) for differential diagnosis, 6 (26%) for surveillance and follow-up treatment, 6 (26%) to guide surfactant administration, 3 (13%) to predict CPAP failure, and 3 (13%) to detect complications of NRDS. To support the diagnostic decision, 9 (39%) studies referred to a protocol or guideline, while 14 (61%) did not mention any specific guidelines or protocols. When compared, other diagnostic tools were superior to CXR in various roles, including predicting CPAP failure [32], predicting the need for intubation [20], making a differential diagnosis [35], and for RDS surveillance [35].

The quality of the selected studies was assessed using the NOS Scale, as shown in Table 3. Among the cross-sectional studies, three of them achieved good quality with a score of 7 or 8 stars, two were rated as satisfactory with 6 stars, and three were deemed unsatisfactory with a score of 2 to 4 stars. In the case-control studies, three articles were categorized as high quality, earning 8 stars, and two were classified as fair quality with 6 or 7 stars. For the cohort studies, three articles received a high-quality rating with 8 or 9 stars, five articles were considered fair quality with 6 or 7 stars, and one article was assessed as poor quality with 4 stars.

**Table 3.** Quality assessment of selected studies based on the Newcastle-Ottawa Scale.

Author / year	Study design	Selection	Comparability	Exposure/ Outcome	Total
Kurl, S., et al., 1997 [17]	Cross-sectional	☆☆☆	-	☆	4/10
Bober, K., et al., 2006 [18]	Cross-sectional	☆☆☆☆	☆	☆	6/10
Shahramian, I., et al., 2013 [19]	Case-control	☆	☆☆	☆☆☆	6/9
Raimondi, F., et al., 2014 [20]	Cross-sectional	☆☆☆☆☆	-	☆☆	7/10
Yin, X., et al., 2014 [21]	Case-control	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	8/9
Tagliaferro, T., et al., 2015 [22]	Cohort	☆☆☆☆	☆☆	☆☆	8/9
El-Malah, H.E. et al., 2015 [23]	Cohort	☆☆☆	☆	☆☆☆	7/9
Liu, J., et al., 2015 [24]	Case-control	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	8/9
Sawires, H.K., et al., 2015 [25]	Case-control	☆☆☆	☆	☆☆☆	7/9
Abdelsadek, A., et al., 2016 [26]	Cross-sectional	☆☆	-	-	2/10
Rachuri, H., et al., 2017 [27]	Cross-sectional	☆☆☆☆☆	☆	☆☆	8/10
Perri, A.; et al., 2018 [28]	Cohort	☆☆☆☆	-	☆☆☆	7/9
Li, Y.; Lin, L.; Wang, Q., 2018 [29]	Cross-sectional	☆☆☆	☆☆	☆☆	7/10
Grimaldi, C., et al., 2019 [30]	Cohort	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	8/9
Pasic, I.S., et al., 2020 [31]	Cross-sectional	☆☆☆	☆	☆☆	6/10
Vardar, G., et al., 2020 [32]	Cohort	☆☆☆	-	☆☆☆	6/9
Kayki, G., et al., 2021 [33]	Cohort	☆☆☆	☆	☆☆	6/9
Aldecoa-Bilbao, V.; et al., 2021 [34]	Cohort	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	9/9
Oktem, A., et al., 2021 [35]	Cohort	☆☆	-	☆☆	4/9
Reza, M.; et al., 2021 [36]	Cross-sectional	☆☆	-	☆☆	4/10
Eldeen, S.M.; et al., 2022 [37]	Case-control	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	8/9
Xiao, Y., et al., 2022 [38]	Cohort	☆☆☆	☆	☆☆	6/9

Score ranges to qualitatively categorize the overall quality of the cohort and case-control studies: 0 to 4=poor quality; 5 to 7=fair quality; 8 to 9=high quality. For cross-sectional studies: 0 to 4=Unsatisfactory quality; 5 to 6=Satisfactory quality; 7 to 8= good quality; 9 to 10=high quality [15]



The RoB 2.0 tool was employed to assess the risk of bias in the randomized trial, with the following judgments for each domain: (1) Randomization process: Some concerns; (2) Deviations from intended interventions: Some concerns; (3) Missing outcome data: Low risk; (4) Measurement of the outcome: High risk; (5) Selection of the reported result: Low risk; (6) Overall Bias: High risk of bias.

Overall, the majority of studies were of good to high quality, with 9 classified as high quality, 9 as good quality, according to NOS, and 2 rated as poor quality according to NOS and ROB2 each. A causal inference is constrained by risk of bias in some studies, the main concerns being the lack of adjustment for key potential confounders such as gestational age and birth weight [17, 20, 26, 28, 32, 35-36]; assessment of outcome due to an inappropriate or not-described statistical approach for comparing NRDS diagnoses techniques (CXR and other) [17, 18, 26]; the lack of representativeness of the NRDS cases [19, 21, 24, 25]; or lack of independent blind assessment (e.g diagnosis based on CXR and medical records by independent professionals or diagnosis based on CXR blinded to the researcher [22, 26, 33, 35, 38].

## **DISCUSSION**

This review evaluated the importance of CXR for the diagnosis and classification of NRDS severity. Among the 23 studies included, all reported CXR as a standard diagnostic tool. Additionally, 21 studies used it to classify RDS severity. There were other uses related to imaging as well: six studies for differential diagnosis, six for surveillance, six to guide surfactant administration, three to detect NRDS complications, and three to predict CPAP failure. It's important to interpret these findings with caution since CXR was one of the inclusion criteria for this review.

Early diagnosis of NRDS, necessary to anticipate therapeutic measures, depends on a combination of clinical signs and symptoms, laboratory analyses, and CXR [39]. While CXR has traditionally been considered the standard diagnostic tool for RDS, in clinical practice, it may not be as useful for making the final diagnosis in certain circumstances. For instance, in cases of congenital pneumonia and severe NRDS, where similarities are found in CXR findings [18, 26]. Moreover, the guidelines recommend making a decision on surfactant administration

based on clinical signs, irrespective of CXR results [40]. Furthermore, in situations where CXR is not feasible, especially in resource-constrained environments or to minimize ionizing radiation exposure, clinical classification of severity may serve as an alternative, as it demonstrates correlation with radiological findings [39]. This review did not encompass scenarios with limited resources, considering the socio-economic classification of the majority of selected articles. Future studies focused on obtaining answers in LMIC scenarios may provide specific evidence on this issue.

Chronologically, early studies demonstrated the role of CXR in classifying the severity and prognosis of NRDS, which aided in identifying infants requiring surfactant administration. It also facilitated treatment surveillance, allowing assessment before and after surfactant administration [16]. However, a significant development in neonatology, particularly the early use of nasal CPAP since the 1990s, led to a shift in NRDS severity classification towards clinical determination [41]. This change has resulted in reduced reliance on mechanical ventilation and surfactant use [40].

Among the selected studies, the significance of the earliest CXR in the care of newborns was evident. It demonstrated the ability to detect most lung diseases in the first hours of life [17]. At one point, conducting an initial CXR was deemed a standard practice for diagnosing NRDS and for surveillance, particularly in extremely premature infants [16]. Additionally, it was considered essential for differentiating respiratory disorders in newborns and for precise placement of catheters, probes, and endotracheal tubes [18]. Follow-up images also served to monitor therapeutic effects and reduce morbidities like bronchopulmonary dysplasia (BPD) by minimizing mechanical ventilation [39]. However, repeated examinations posed risks to neonates due to ionizing radiation exposure [18]. As a result, researchers explored alternative techniques to replace CXR due to these risks. Three studies compared CXR with laboratory tests, including expression levels of cysteine aspartic protease-3 (capase-3) and B-cell lymphoma gene-2 (Bcl-2) [29], levels of brain natriuretic peptide (BNP) [19], and surfactant protein B (SP-B) expression [21], while 16 studies focused on the use of US [18, 20, 23-28, 30-36, 38]. While alternative diagnostic methods were investigated to complement or even surpass CXR's functions, the recommendations for its use began to be questioned over time. Our interpretation of this outcome underscores the enduring importance of clinical parameters over time, regardless of diagnostic tools.

In summarizing the selected articles for this review, several investigations have emphasized the significance of early CXR during the course of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). Kurl et al. (1997) highlighted its impact in detecting critical conditions, such as pneumothoraces, before severe clinical deterioration occurs [17]. Additionally, Bober et al. (2006) found it to be essential for the differential diagnosis of respiratory disorders in neonates [18]. Furthermore, Tagliaferro et al. (2015) explored its potential in predicting CPAP failure within the first 72 hours of life, particularly in ELBW infants. While one study confirmed this potential [22], Raimondi (2014) also demonstrated that a non-ionizing examination could potentially replace the need for CXR [20].

### **Strength and limitations of the review**

The main contribution of this study was to emphasize the evolving use of complementary exams over time and the need to review the role of CXR in clinical practices. Despite technological advancements in neonatology, the CXR associated with clinical practices remains the standard reference for diagnosing NRDS.

The results found in this review have limitations, as the studies evaluated did not address the risks and benefits of the systematic use of CXR, nor did they consider the implications of repeated exams for NRDS follow-up. We believe that there is a future agenda to reevaluate recommendations for the mandatory use of CXR whenever NRDS is suspected. Providing guidelines on when to use this tool could be valuable in guiding clinical practice, with the dual aim of minimizing unnecessary radiation exposure and ensuring timely access to essential clinical information. Furthermore, although the risk of bias in most studies was low, it's important to note that the primary objectives of the selected articles did not revolve around comparing clinical and radiological methods for diagnosing NRDS or assessing its severity. Some of these studies aimed to compare CXR with other diagnostic tools, such as the US, for NRDS diagnosis, or to predict the use of surfactant, among other objectives. The significant variation in study objectives was a limiting factor in interpreting the results for clinical practice.

## **CONCLUSION**

The role of CXR has evolved over time, from NRDS diagnosis and severity classification to differential diagnosis and surfactant treatment surveillance. Still, CXR is considered a standard tool for NRDS diagnosis. Although new complementary exams to assess NRDS in newborns have been studied over the years, the clinical practices kept the importance for establishing or assisting the diagnosis of NRDS.

The scarcity of studies dedicated to assessing the relevance of CXR for NRDS evaluation has left it uncertain whether CXR assessment is mandatory for the diagnosis and severity classification of NRDS. The results highlight the importance of guidelines for the usage of CXR to mitigate unnecessary ionization exposure and ensure timely access to essential clinical information for proper newborn care.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The author GN thanks Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), of the Ministry of Science, Technology and Innovation from Brazil for the Split Fellowship Program (Process No.200516/2022-1).

## **AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

GSN conceptualized the study, contributed to the interpretation of results and risk of bias assessment, conducted data analysis and prepared the manuscript. ADS and JSN completed initial database searches and independently screened articles. RMR and ZNR conceptualized the study, conducted data analysis, critically reviewed the manuscript for important intellectual content. JB critically reviewed the manuscript for important intellectual content. All authors have agreed to be accountable for all aspects of the work.

**DISCLOSURE STATEMENT**

Not applicable.

**ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE**

Not applicable.

**FUNDING STATEMENT**

This study was funded in part by Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro, Brazil (grant VPPIS-002-FEX-20), and Grand Challenges Canada's programs, Government of Canada - Toronto, Canada (grant number R-ST-POC-1807-13515). ZSNR is a researcher with a grant from the CNPq (Number 305837/2021-4), Brazil. The funders played no role in the design of the study, data collection and analysis or in the manuscript preparation and decision to publish. We acknowledge open-access funding by the Bill & Melinda Gates Foundation.

**PAPER CONTEXT**

Early diagnosis of neonatal respiratory distress syndrome relies on clinical signs, laboratory analyses, and radiography. In some cases, radiography may not be advisable due to complex diagnoses, radiation risks, or unavailability, especially in low-income settings. Despite neonatal technological advancements, radiography remains the standard for diagnosis. Limited research leaves its necessity uncertain. Establishing guidelines for radiography usage is crucial to reduce unnecessary radiation exposure and ensure timely access to vital clinical information for newborn care.

**AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS**

Datasets used or analyzed during the current study can be obtained from the corresponding author upon reasonable request.

**CONSENT FOR PUBLICATION**

Not applicable.

**ABBREVIATIONS**

CXR: chest X-ray

NRDS: neonatal respiratory distress syndrome

CPAP: continuous positive airway pressure

NICU: neonatal intensive care unit

LMIC: lower middle-income country

NOS: Newcastle-Ottawa Scale

HIC: High income country

UMIC: Upper middle-income country

GA: Gestational age

LBW: Low birth weight

ELBW: Extremely low birth weight

US: Ultrasound

## SUPPLEMENTARY FILES

### Supplementary file 1. The search strategy performed in each database.

Database	URL to search strategy
PUBMED	<p>("Infant, Newborn" OR "Infants, Newborn" OR Neonate OR Neonates OR Newborn OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR Newborns) AND ("Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Hyaline Membrane Disease" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome" OR "Disease, Hyaline Membrane" OR "Diseases, Hyaline Membrane" OR "Hyaline Membrane Diseases") AND (Radiography OR "Diagnostic X Ray" OR "Diagnostic X Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Ray" OR "Diagnostic X-Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Rays" OR "Radiology, Diagnostic X Ray" OR "Radiology, Diagnostic X-Ray" OR "X Ray Radiology, Diagnostic" OR "X Ray, Diagnostic" OR "X-Ray Radiology, Diagnostic" OR "X-Ray, Diagnostic" OR "X-Rays, Diagnostic") AND (Lung OR Chest)</p>
SCOPUS	<p>ALL(( ( ( "Diagnostic Imaging" OR radiography OR "Imaging, Diagnostic" OR "Imaging, Medical" OR "Medical Imaging" OR "Diagnostic X Ray" OR "Diagnostic X Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Ray" OR "Diagnostic X-Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Rays" OR "Radiology, Diagnostic X Ray" OR "Radiology, Diagnostic X-Ray" OR "X Ray Radiology, Diagnostic" OR "X Ray, Diagnostic" OR "X-Ray Radiology, Diagnostic" OR "X-Ray, Diagnostic" OR "X-Rays, Diagnostic" ) AND ( "Lung" ) ) AND ( ( "Respiratory Distress Syndrome,</p>

	<p>Newborn" OR "Hyaline Membrane Disease" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome" OR "Disease, Hyaline Membrane" OR "Diseases, Hyaline Membrane" OR "Hyaline Membrane Diseases" ) ) AND ( ( "Infant, Newborn" OR "Infants, Newborn" OR neonate OR neonates OR newborn OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR newborns ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA , "MEDI" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "HEAL" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Newborn" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Thorax Radiography" ) ) AND ( EXCLUDE ( LANGUAGE , "German" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE , "Chinese" ) ) AND ( EXCLUDE ( LANGUAGE , "Dutch" ) ) AND ( EXCLUDE ( LANGUAGE , "Italian" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE , "Russian" ) ) AND ( EXCLUDE ( LANGUAGE , "Polish" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE , "Turkish" ) ) AND ( EXCLUDE ( LANGUAGE , "Czech" ) ) AND ( EXCLUDE ( LANGUAGE , "Swedish" ) ) AND ( EXCLUDE ( LANGUAGE , "Bulgarian" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE , "Croatian" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE , "Danish" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE , "Japanese" ) ) ) AND NOT ("case report")</p>
WEB OF SCIENCE	<p>((("Infant, Newborn" OR "Infants, Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" ) ) AND TS=((("Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Hyaline Membrane Disease" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome" OR "Disease, Hyaline Membrane" OR "Diseases, Hyaline</p>



	Membrane" OR "Hyaline Membrane Diseases")) AND TS=((("Lung" OR "Chest")) AND TS=(("radiography" OR "x ray"))
COCHRANE	("Infant, Newborn" OR "Infants, Newborn" OR Neonate OR Neonates OR Newborn OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR Newborns) AND ("Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Hyaline Membrane Disease" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome" OR "Disease, Hyaline Membrane" OR "Diseases, Hyaline Membrane" OR "Hyaline Membrane Diseases") AND (Radiography OR "Diagnostic X Ray" OR "Diagnostic X Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Ray" OR "Diagnostic X-Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Rays" OR "Radiology, Diagnostic X Ray" OR "Radiology, Diagnostic X-Ray" OR "X Ray Radiology, Diagnostic" OR "X Ray, Diagnostic" OR "X-Ray Radiology, Diagnostic" OR "X-Ray, Diagnostic" OR "X-Rays, Diagnostic") AND (Lung OR Chest)
EMBASE	(newborn) and ('neonatal respiratory distress syndrome') and (radiography or x ray) and (lung or thorax or chest)
BVS	(recém-nascido OR "Infant, Newborn" OR "Recién Nacido" OR nouveau-né OR "Criança Recém-Nascida" OR "Crianças Recém-Nascidas" OR "Lactente Recém-Nascido" OR "Lactentes Recém-Nascidos" OR neonato OR neonatos OR recém-nascidos OR "Infants, Newborn" OR neonate OR neonates OR newborn OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR newborns) AND ("Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-Nascido" OR "Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Síndrome

de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido" OR "Syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né" OR "Síndrome da Angústia Respiratória do Recém-Nascido" OR "Síndrome do Desconforto Respiratório em Recém-Nascidos" OR "Doença da Membrana Hialina" OR "Hyaline Membrane Disease" OR "Enfermedad de la Membrana Hialina" OR "Maladie des membranes hyalines" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome" OR "Disease, Hyaline Membrane" OR "Diseases, Hyaline Membrane" OR "Hyaline Membrane Diseases") AND (radiografía OR radiography OR radiografia OR radiographie OR "Diagnóstico Radiológico por Raios X" OR "Diagnóstico por Raios X" OR "Diagnostic X Ray" OR "Diagnostic X Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Ray" OR "Diagnostic X-Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Rays" OR "Radiology, Diagnostic X Ray" OR "Radiology, Diagnostic X-Ray" OR "X Ray Radiology, Diagnostic" OR "X Ray, Diagnostic" OR "X-Ray Radiology, Diagnostic" OR "X-Ray, Diagnostic" OR "X-Rays, Diagnostic") AND (pulmão OR lung OR pulmón OR poumon OR tórax OR thorax OR tórax OR thorax) AND (db:("LILACS" OR "IBECS" OR "BINACIS" OR "CUMED"))

**Supplementary file 2. Newcastle-Ottawa Scale (NOS) adjusted for the context of the review.**

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

(adapted for case-control studies)

**Selection (4 stars)**

1. Is the case definition adequate?

- a) ☆ yes, with independent validation (researchers validated RDS diagnosis)

NRDS diagnosis by chest x-ray, clinical findings or both described on medical records. Cases must be identified by qualified healthcare professionals or based on medical records and confirmed diagnoses. Cases must be properly documented, and medical records or sources of information used to identify cases must be clearly reviewed and recorded.

- b) zero: no description (or without independent validation)

2) Representativeness of the cases

- a) ☆ consecutive or obviously representative series of cases (consecutive or random choice of cases)

All eligible cases with NRDS diagnosis in the first 72 hours of life, all cases at NICU or sample calculation

- b) zero: potential for selection biases or not stated

- c) zero: Studies that evaluated specific subgroups of newborns (LBW, GA, diabetes)

3) Selection of Controls

- a) ☆ community controls (control NRDS-no, with similar characteristics to NRDS) Control defined by the authors. Examples: newborns without NRDS or different age groups (preterm vs. term) or different birth weight ranges or use of surfactant replacement (yes vs. no) or other diagnostic test (CXR vs. US)

- b) zero: Evaluated under different conditions or time

- c) zero: no description

4) Definition of Controls

- a) ☆ Explicit description (without NRDS and other diseases)

According to the definition of control by the author, the control conditions must be explicit. Example: controls have no report of NRDS or the division of different age groups (premature vs. term) or different birth weights or use of surfactant replacement (yes vs. no) or groups with different tests (CXR vs. US)

b) zero: no description of source

### **Comparability (2 stars)**

#### 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

a) ☆ study controls for NRDS diagnosis (if the control group was NRDS-no)

b) ☆ study controls for any additional factor (when a second factor was match criterion)

Examples: groups of age and birth weight, maternal characteristics: hypertension, diabetes, antenatal corticosteroids.

### **Exposure (3 stars)**

#### 1) Ascertainment of exposure (CXR): maximum one star

a) ☆ secure record (CXR and clinical findings were obtained in medical charts) OR

b) ☆ structured interview where blind to case/control status (CXR was retrospectively analysed blinded of NRDS diagnosis)

c) zero: written self-report (CXR was analysed after case or control definition)

d) zero: no description

#### 2) Same method of ascertainment for cases and controls

a) ☆ yes (CXR and clinical findings were analysed similarly in case or control newborns)

b) zero: no

#### 3) Non-Response rate

a) ☆ same rate for both groups (Is there any newborn without X-ray or clinical findings?)

b) zero: non respondents described

c) zero: rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

(adapted for cohort studies)

**Selection (4 stars)**1) Representativeness of the exposed cohort

- a) ☆ truly representative of the average (NRDS diagnosis based on CXR in the community) - population cohort on NRDS.
- b) ☆ somewhat representative of the average in the community (multicenter studies on NRDS, random sample of NRDS newborns)
- c) zero: selected group of users, sample from selected groups of study, convenience sample (e.g., Preterm, LBW)
- d) zero: no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) ☆ drawn from the same community as the exposed cohort - neonatal sample with NRDS diagnosis based on clinical findings (additionally to CXR).
- b) zero: drawn from a different source (neonatal sample with NRDS diagnosis based only on CXR)
- c) zero: no description of the derivation of the non-exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) ☆ secure record (CXR findings reported by researcher even based on medical records)
- b) zero: structured interview (non-applicable)
- c) zero: written self-report (CXR findings reported based on medical records without the researcher scrutiny)
- d) zero: no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) ☆ yes (NRDS diagnosis based on validated guidelines)
- b) zero: no

**Comparability (2 stars)**1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) ☆ study controls for (clinical characteristics: GA, birth weight)
- b) ☆ study controls for any additional factor (Maternal characteristics such as hypertension or diabetes)

**Outcome (3 stars)**1) Assessment of outcome

- a) ☆ independent blind assessment - NRDS vs. No-NRDS (Diagnosis based on CXR, medical records, by independent professionals / or diagnosis based on CXR blinded for the researcher/ studies for NRDS severity classification by independent professionals or researchers).
- b) ☆ record linkage (unified database according to methodology of data collection)
- c) zero: self-report
- d) zero: no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) ☆ yes (proper definition of follow-up to obtain a NRDS diagnosis)
- b) zero: no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) ☆ complete follow up - all subjects accounted for diagnosis at 72 hours of life
- b) ☆ subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost to follow up < 5%, or description provided of those lost. Death before NRDS diagnosis, missing data.
- c) zero: follow up lost > 5% and no description of those lost
- d) zero: no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

(adapted for cross-sectional studies)

**Selection (5 stars)**

## 1. Representativeness of the sample:

- a) ☆ Truly representative of the average in the target population (all subjects or random sampling). All eligible cases with NRDS diagnosis in the first 72 hours of life, all cases at NICU or sample calculation
- b) ☆ Somewhat representative of the average in the target group (non-random sampling).
- c) zero: Selected group of users/convenience sample.
- d) zero: No description of the derivation of the included subjects.

## 2. Sample size:

- a) ☆ Justified and satisfactory (including sample size calculation).
- b) zero: Not justified.
- c) zero: No information provided

## 3. Non-respondents: study group (CXR vs. US, CXR vs. clinic, RDS grades)

- a) ☆ Proportion of target sample recruited attains pre-specified target or basic summary of non-respondent characteristics in sampling frame recorded.
- b) zero: Unsatisfactory recruitment rate, no summary data on non-respondents.
- c) zero: No information provided

## 4. Ascertainment of the exposure (risk factor):

- a) ☆☆ Medical records/chest x-ray diagnosis/clinical diagnosis
- b) ☆ structured interview where blind to case/control status
- c) zero: Unsatisfactory information

**Comparability (2 stars)**

1. Comparability of subjects in different outcome groups on the basis of design or analysis.  
Confounding factors controlled.
  - a) ☆☆ Data/ results adjusted for relevant predictors/risk factors/confounders e.g., age, sex, etc.
  - b) Zero: Data/results not adjusted for all relevant confounders/risk factors/information not provided.

**Outcome (3 stars):**

1. Assessment of outcome:
  - a) ☆☆ independent blind assessment - NRDS vs. No NRDS (CXR, medical records, US, etc.)
  - b) ☆☆ Unblinded assessment using objective validated methods.
  - c) ☆☆ Used non-standard or non-validated methods with gold standard.
  - d) Zero: No description
2. Statistical test:
  - a) ☆ Statistical test used to analyse the data clearly described, appropriate and measures of association presented including confidence intervals and probability level (p value).
  - b) Zero: Statistical test not appropriate, not described or incomplete.



## REFERENCES

1. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150(1):31–33. doi: 10.1002/ijgo.13195
3. Patel AB, Bann CM, Kolhe CS, Lokangaka A, Tshefu A, Bauserman M, et al. The Global Network Socioeconomic Status Index as a predictor of stillbirths, perinatal mortality, and neonatal mortality in rural communities in low and lower middle income country sites of the Global Network for Women’s and Children’s Health Research. Simeoni U, editor. *PLOS ONE.* 2022;17(8):e0272712. doi: 10.1371/journal.pone.0272712
3. Shukla VV, Eggleston B, Ambalavanan N, McClure EM, Mwenechanya M, Chomba E, et al. Predictive Modeling for Perinatal Mortality in Resource-Limited Settings. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2026750. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.26750
4. Warren JB, Anderson JM. Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome. *NeoReviews.* 2009;10(7):e351–e361. doi: 10.1542/neo.10-7-e351
5. Huang L, Ye D, Wang J. Analysis of diagnosing neonatal respiratory distress syndrome with lung ultrasound score. *Pak J Med Sci.* 2022 [cited 2023 Oct 21];[6 p.]. doi: 10.12669/pjms.38.5.5202
6. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw.* 2015;34(4):231–238. doi: 10.1891/0730-0832.34.4.231
7. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev.* 2014;35(10):417–429. doi: 10.1542/pir.35.10.417
8. Laroia AT, Donnelly EF, Henry TS, Berry MF, Boiselle PM, Colletti PM, et al. ACR Appropriateness Criteria® Intensive Care Unit Patients. *J Am Coll Radiol.* 2021;18(5):S62–S72. doi: 10.1016/j.jacr.2021.01.017
9. Frija G, Blažić I, Frush DP, Hierath M, Kawooya M, Donoso-Bach L, et al. How to improve access to medical imaging in low- and middle-income countries? *eClinicalMedicine.* 2021;38:101034. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101034

10. Oza S, Cousens SN, Lawn JE. Estimation of daily risk of neonatal death, including the day of birth, in 186 countries in 2013: a vital-registration and modelling-based study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(11):e635–e644. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70309-2
11. Puchalski AL, Magill C. Imaging Gently. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(2):349–368. doi: 10.1016/j.emc.2017.12.003
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;n71. doi:10.1136/bmj.n71.
13. Zamboni A, Hernandez E, Fabbri S. *StArt uma ferramenta computacional de apoio à revisão sistemática [StArt a computational tool to support systematic reviews]*. Paper presented at: Congresso Brasileiro de Software (CBSOFT'10); 2010; Salvador, BA, Brazil
14. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Health Research Institute; 2014.
15. Gierisch JM, Beadles C, Shapiro A, McDuffie JR, Cunningham N, Bradford D, et al. Health Disparities in Quality Indicators of Healthcare Among Adults with Mental Illness. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2014. PMID: 26065051
16. Wood BP, Sinkin RA, Kendig JW, Notter RH, Shapiro DL. Exogenous lung surfactant: effect on radiographic appearance in premature infants. *Radiology*. 1987;165(1):11–13. doi: 10.1148/radiology.165.1.3306780
17. Kurl S, Heinonen KM, Kiekara O. The First Chest Radiograph in Neonates Exhibiting Respiratory Distress at Birth. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997;36(5):285–289. doi: 10.1177/000992289703600506

18. Bober K, Swietliński J. Diagnostic utility of ultrasonography for respiratory distress syndrome in neonates. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2006;12(10):CR440-446. PMID: 17006405.
19. Shahramian I, Noori NM, Sharafi E, Ramezani AA, Hesaraki M. Brain Natriuretic Peptide: A Predictor for Severity Respiratory Distress Syndrome in Newborns. *J Compr Pediatr.* 2013;4(4):189–193. doi: 10.17795/compreped-11262
20. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, Ferrara T, Lama S, Vallone G, et al. Use of Neonatal Chest Ultrasound to Predict Noninvasive Ventilation Failure. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1089–e1094. doi: 10.1542/peds.2013-3924
21. Yin X, Xie L, Chai Y, Fan H, Han X, Feng Z. Surfactant protein b expression in bronchoalveolar lavage fluid of full-term neonates with respiratory distress syndrome. *Acta Clin Croat.* 2014;53(2):161–165. PMID: 25163231.
22. Tagliaferro T, Bateman D, Ruzal-Shapiro C, Polin RA. Early radiologic evidence of severe respiratory distress syndrome as a predictor of nasal continuous positive airway pressure failure in extremely low birth weight newborns. *J Perinatol.* 2015;35(2):99–103. doi: 10.1038/jp.2014.164
23. El-Malah H, Hany S, Koriem M, Ali A. Lung ultrasonography in evaluation of neonatal respiratory distress syndrome. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2015;46(2):469–474. doi: 10.1016/j.ejrm.2015.01.005
24. Liu J, Cao HY, Wang HW, Kong XY. The role of lung ultrasound in diagnosis of respiratory distress syndrome in newborn infants. *Iran J Pediatr.* Feb;25(1):e323. doi: 10.5812/ijp.323.
25. Sawires HK, Abdel Ghany EA, Hussein NF, Seif HM. Use of Lung Ultrasound in Detection of Complications of Respiratory Distress Syndrome. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(9):2319–2325. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.04.02

26. Abdelsadek A, Khair MDA, Naga OA. Lung ultrasound as early diagnostic tool in neonatal respiratory distress syndrome (RDS). *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2016;65(1):377–382. doi: 10.1016/j.ejcdt.2015.07.006
27. Rachuri H, Oleti TP, Murki S, Subramanian S, Nethagani J. Diagnostic Performance of Point of Care Ultrasonography in Identifying the Etiology of Respiratory Distress in Neonates. *Indian J Pediatr.* 2017;84(4):267–270. doi: 10.1007/s12098-016-2288-7
28. Perri A, Riccardi R, Iannotta R, Di Molfetta DV, Arena R, Vento G, et al. Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(9):1231–1236. doi: 10.1002/ppul.24076
29. Li Y, Lin L, Wang Q. Correlation of expression levels of caspase-3 and Bcl-2 in alveolar lavage fluid in neonatal respiratory distress syndrome and prognosis. *Exp Ther Med.* 2018 [cited 2023 Oct 22]; [5 p.]. doi: 10.3892/etm.2018.5755
30. Grimaldi C, Michel F, Brévaut-Malaty V, Hassid S, Nicaise C, Puech B, et al. Thoracic ultrasound accuracy for the investigation of initial neonatal respiratory distress. *Arch Pédiatrie.* 2019;26(8):459–465. doi: 10.1016/j.arcped.2019.09.009
31. Sefic Pasic I, Terzic S, Nisandzic j, Pokrajac D. Lung ultrasound and neonatal respiratory distress syndrome. *J Clin Neonatol.* 2020;9(4):272. doi: 10.4103/jcn.JCN\_69\_20
32. Vardar G, Karadag N, Karatekin G. The Role of Lung Ultrasound as an Early Diagnostic Tool for Need of Surfactant Therapy in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Am J Perinatol.* 2021;38(14):1547–1556. doi: 10.1055/s-0040-1714207
33. Kayki G, Yigit S, Tandircioglu UA, Celik HT, Yurdakok M. Lung ultrasound (LUS) and surfactant treatment: looking for the best predictive moment. *J Perinatol.* 2021;41(7):1669–1674. doi: 10.1038/s41372-021-01039-0
34. Aldecoa-Bilbao V, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Borràs-Novell C, Izquierdo Renau M, Iriondo Sanz M, et al. Lung ultrasound for early surfactant

- treatment: Development and validation of a predictive model. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(2):433–441. doi: 10.1002/ppul.25216
35. Oktem A, Yigit S, Oğuz B, Celik T, Haliloğlu M, Yurdakok M. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of respiratory distress syndrome in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(2):281–286. doi: 10.1080/14767058.2019.1605350
  36. Reza M, Utomo M, Aden T. Comparison between lung ultrasonography and chest x-ray in the diagnosis of respiratory distress syndrome in preterm neonates in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia. *Curr Pediatr Res;* 2021;25(4): 570-574. ISSN 0971-9032
  37. Mohy Eldeen S, Ali S, Salama H. Clinical characteristics, diagnosis, and management outcome of surfactant deficiency respiratory distress syndrome in term and near-term neonates. A retrospective observational study. *Acta Biomed Atenei Parm.* 2022;93(6):e2022337. doi: 10.23750/abm.v93i6.13794
  38. Xiao Y, Guo, Ting. CLINICAL VALUE OF LUNG ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP TREATMENT OF NRDS. *Acta Medica Mediterr.* 2022;3:1911–1918. doi: 10.19193/0393-6384\_2022\_3\_293
  39. Hiles M, Culpan AM, Watts C, Munyombwe T, Wolstenhulme S. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. *Ultrasound.* 2017;25(2):80–91. doi: 10.1177/1742271X16689374
  40. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology.* 2023;120(1):3–23. doi: 10.1159/000528914
  41. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 [cited 2023 Oct 22]; [43 p.]. doi: 10.1002/14651858.CD002271.pub3

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a associação entre a maturidade pulmonar neonatal e a maturidade da pele, através de suas propriedades fotobiológicas.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 3.2.1. Verificar a associação entre a reflectância da pele e a Síndrome do Desconforto Respiratório do recém-nascido.
- 3.2.2. Verificar a associação entre a reflectância da pele e a necessidade de suporte ventilatório nas primeiras 72 horas de vida.
- 3.2.3. Verificar a associação entre a reflectância da pele e internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal nas primeiras 72 horas de vida.

## 4. MÉTODOS

O presente estudo é parte do ‘Ensaio Clínico Multicêntrico: Detecção da prematuridade através da interação entre a luz e a pele neonatal: a validação do Premie-teste’, RBR-3f5bm5, apresentado seus desfechos secundários previstos em protocolo. O protocolo de pesquisa encontra-se publicado na revista científica BMJ, intitulado *Prematurity detection evaluating interaction between the skin of the newborn and light: protocol for the preemie-test multicentre clinical trial in Brazilian hospitals to validate a new medical device* (1), APÊNDICE 1. O estudo recebeu financiamento da Fiocruz e Governo do Canadá, por contemplação na chamada internacional, *Grand Challenges Canada* Project Number: RSTPOC180713515.

### 4.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo caso-controle aninhado em uma coorte prospectiva, de um ensaio clínico multicêntrico com grupo único, mono-cego e braço único, linha do tempo apresentada na Figura 2.

		<b>Seleção</b>	<b>Avaliação</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Alocação</b>
<b>Tempo</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>72 horas</b>	<b>Análise</b>
<b>Seleção</b>					
	Elegibilidade	X			
	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	X			
<b>Intervenção</b>					
	Dispositivo optoeletrônico		X		X
<b>Avaliação e Análise</b>					
	Dados do dispositivo optoeletrônico		X		X
	Ultrassom de referência	X			X
	Estudo caso-controle (maturidade pulmonar)		—————		

**Figura 2.** Linha do tempo do estudo de pesquisa.

#### 4.2. CENÁRIO E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo envolveu cinco hospitais brasileiros: Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital Sofia Feldman, Hospital da Universidade Luterana do Brasil, Hospital Materno-Infantil de Brasília, e Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Cada centro de referência obteve aprovação por comitê de ética de forma independente, sob o número CAAE: 81347817.6.1001.5149, ANEXO 2, e todos os pais assinaram um formulário de consentimento informado em nome do recém-nascido antes de participar do estudo clínico.

A obtenção da medida da reflectância da pele do recém-nascido ocorreu através do dispositivo optoeletrônico em protótipo, autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os dados foram disponibilizados para controle de qualidade e monitoramento da ANVISA e dos comitês de ética envolvidos. A medida da reflectância da pele foi realizada a partir do nascimento, até 24 horas de vida. Os participantes foram acompanhados por 72 horas ou até a alta ou morte, o que ocorresse primeiro, para o monitoramento de desfechos neonatais, alvo da atual pesquisa. Estes desfechos foram abordados a partir de prontuários médicos. A coleta de dados teve início em janeiro de 2019 e foi finalizada em maio de 2021.

#### 4.3. BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS EM PESQUISA

Todos os avaliadores que participaram da coleta de dados da pesquisa foram treinados e os centros colaboradores foram certificados para boas práticas clínicas em pesquisa, seguindo as exigências da ANVISA para ensaios clínicos envolvendo novos dispositivos médicos, normas da ISO14155:2011 (2). A Figura 3 ilustra um dos momentos de treinamento e o Quadro 1. Protocolos desenvolvidos para qualidade em pesquisa.





**Figura 3.** Treinamento para boas práticas clínicas em pesquisa.  
Fonte: foto do acervo UFMG, com permissão dos participantes.

**Quadro 1.** Protocolos desenvolvidos para qualidade em pesquisa.

<b>Procedimento Operacional Padrão</b>	<b>Finalidade</b>
Critérios de elegibilidade	Destina-se ao recrutamento de gestantes / puérperas, segundo critérios de elegibilidade para o Estudo Multicêntrico Brasileiro do Grupo Skinage (APÊNDICE 3).
Algoritmo para avaliação da idade gestacional ao nascer	Apresenta um algoritmo para avaliação da idade gestacional quando um último período menstrual confiável ou uma ultrassonografia obstétrica estão disponíveis no cenário do parto. Um software foi desenvolvido para processar automaticamente as entradas de dados na melhor estimativa da idade gestacional ao nascimento (3).
Teste para avaliação da maturidade da pele do recém-nascido	Descreve a técnica do exame para medida da reflexão cutânea, obtida por meio de aparelho optoeletrônico portátil, para estimar a idade gestacional do recém-nascido (4).
<i>O preemie-test</i> (equipamento optoeletrônico desenvolvido)	Destina-se à padronização do exame: inclui cuidados com o recém-nascido, procedimentos de limpeza do equipamento, o teste e seu descarregamento no tablet, assim como a notificação de problemas de funcionamento e eventos adversos (APÊNDICE 4).
Registo de dados na plataforma skinage	Destina-se aos procedimentos de registo de dados clínicos, imagens e sinais biológicos para os Estudos Multicêntricos do Grupo Skinage (APÊNDICE 5).
Diagnóstico de SDR e TTRN	Descreve os procedimentos para diagnóstico de distúrbios respiratórios relacionados à imaturidade nas primeiras 72 horas de vida, a síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (SDR) e a taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN) (APÊNDICE 6) (5).

#### 4.4. A ABORDAGEM DOS FAMILIARES

Para conhecer a tecnologia envolvida e avaliar a participação no estudo, os familiares foram informados sobre a pesquisa através de folder ilustrativo, Figura 4.

**O que é prematuridade?**

Um bebê nasce prematuro quando o parto acontece antes de 37 semanas, isso é, três semanas antes da data esperada.



**Quais são os riscos da prematuridade?**

Quanto mais prematura nasce a criança, mais despreparada ela estará para sobreviver fora do útero. Os problemas podem começar logo ao nascer. Muitas vezes o bebê prematuro precisa de ajuda para respirar, para não perder calor, para se alimentar e, em alguns casos, pode não sobreviver.



**PREEMIE TEST**  
DETECÇÃO DA PREMATURIDADE POR LUZ

**DETECÇÃO DA IDADE GESTACIONAL ATRAVÉS DE LUZ**

A caminho do reconhecimento automático e seguro do bebê prematuro

Realização:  Patrocinador do estudo: 

skinage.ufmg@gmail.com      skinage.medicina.ufmg.br

**A Organização Mundial de Saúde estima que 15 milhões de bebês nascem prematuros todos os anos.**

**Um milhão deles morre de complicações da prematuridade.**

**Como saber a idade gestacional de um bebê?**

O exame de ultrassom feito nos 3 primeiros meses da gravidez é considerado o método mais preciso para calcular a idade da gestação. A data da última menstruação, se os ciclos menstruais forem regulares, também é uma informação valiosa.

No Brasil, **metade** dos nascimentos acontecem sem a certeza da idade gestacional. Esta situação é ainda mais grave em países africanos.

**Por que descobrir a prematuridade ainda é um problema?**

A data do início da gravidez frequentemente é desconhecida:

- Algumas mulheres não lembram o dia da última menstruação;
- Outras engravidam durante período de amamentação ou usando métodos anticoncepcionais;
- Os ciclos menstruais nem sempre são regulares;
- É difícil saber o dia da concepção, ou seja, do encontro entre o óvulo e o espermatozóide.

Em alguns lugares o exame de ultrassom é tão caro que não é possível fazê-lo. Ao nascimento, pode não haver um profissional de saúde treinado para realizar testes de maturidade.

**Mas o que é o PreemieTest?**

É um exame que usa a luz para detectar se o bebê é prematuro. Foi desenvolvido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil).

**Como funciona?**

Um pequeno sensor toca o pé do bebê por alguns segundos e analisa a maturidade da pele, revelando a idade gestacional.

**Quais são as vantagens?**

É seguro e rápido. Poderá ser usado em qualquer local onde um bebê nascer com idade gestacional duvidosa.

Se atingirmos os resultados esperados, muitos bebês passarão a ser identificados como prematuros logo ao nascer e receberão cuidados especiais.

**NÃO-INVASIVO      PRECISO**

**BAIXO-CUSTO      PORTÁTIL**

**Como evitar a prematuridade?**

Prevenir o parto prematuro é um desafio em todo mundo. Os cuidados já começam no planejamento da gravidez e podem ser orientados por um **profissional de saúde**. Por isso mesmo é tão importante a correta identificação da idade gestacional ao nascer.

**Convite**

**Como posso ajudar? Posso participar do teste?**

Estamos testando essa nova tecnologia em vários hospitais. Para participar, os pais devem permitir que o PreemieTest seja realizado no primeiro dia de nascimento. Para mais detalhes, **converse com os pesquisadores**.



**A participação é voluntária**

**Já vou ficar sabendo o resultado?**

Ainda não. Este é um estudo científico, e por enquanto os resultados serão usados apenas pelos pesquisadores para saber se o equipamento identificou corretamente a idade gestacional do recém-nascido.

**Figura 4.** Folder ilustrativo sobre o equipamento optoeletrônico.  
Fonte: arquivo dos pesquisadores.

#### 4.5. A INTERVENÇÃO E CEGAMENTO

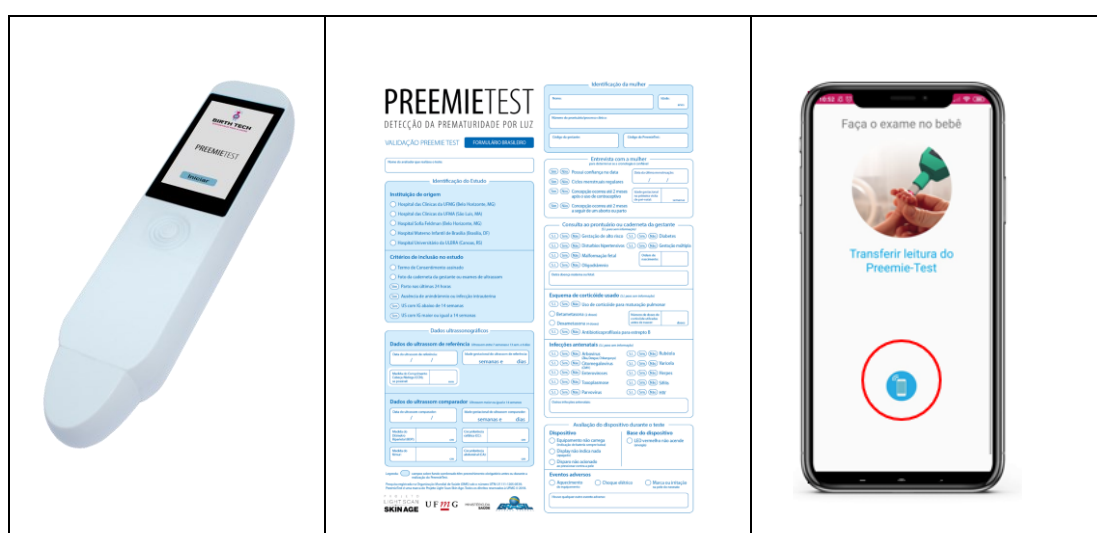
A tecnologia desenvolvida e patenteada pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), número BR1020170235688 (CTITPN862), é composta por três elementos: um conjunto sensor-receptor de luz, um processador e uma interface de comunicação com o usuário. O sensor emite a luz de LEDs no comprimento de onda de 400nm a 1200nm e, assim que a luz toca a pele sobre a sola do pé do recém-nascido, ele aciona 10 medições automáticas. O examinador toca a pele do recém-nascido por três vezes, no mesmo local, em sequência sinalizada pelo visor do equipamento, sendo o resultado final a mediana de 30 medidas. A luz interage com a pele sendo espalhada e o retorno da luz (refletância) em direção ao sensor é processado por uma unidade de controle e armazenado para análise. Sinais de alerta de erro são emitidos pelo aparelho em caso de movimento involuntário do recém-nascido ou do examinador sob a entrada de luz ambiente pelo sensor, sendo exigida uma nova tentativa (1). A Figura 5 apresenta o protótipo do dispositivo utilizado pela equipe de pesquisa para a medida da reflectância da pele. A segurança deste dispositivo médico é classificada como Classe II, não-invasiva e de médio risco, pela agência reguladora sanitária brasileira (ANVISA) (1).



**Figura 5.** Dispositivo, em protótipo, utilizado na pesquisa, em uso para simulação em boneco. Fonte: arquivo dos pesquisadores.

O resultado obtido pelo equipamento foi cego para os pesquisadores. Desta forma, o código gerado era registrado pelo examinador. As leituras ficavam armazenadas no processador e, posteriormente, eram enviadas para base de dados eletrônica e armazenadas nos servidores de dados. O resultado, além de não acessível ao examinador, não era fornecido ao profissional cuidador da criança no cenário real, para que o estudo não interferisse na conduta clínica do profissional de saúde. Procedimento Operacional Padrão (POP) para execução do teste se encontra disponível no sitio Protocols.IO (6).

Dados maternos, de parto e dos desfechos clínicos das 72 horas de vida do recém-nascido eram coletados em formulário estruturado, APÊNDICE 7, a partir de prontuário médico e transferidos para um tablet com *software* desenvolvido para o estudo. A informação clínica e o valor de reflectância da pele (visualizado em código pelo examinador) eram armazenados em papel e eletronicamente, e eram ainda enviadas em tempo real para compor a base de dados digital. Cada pesquisador tinha seu kit, contendo o dispositivo optoeletrônico, o tablet e formulários impressos, Figura 6.



**Figura 6.** Kit utilizado na pesquisa, contendo um equipamento optoeletrônico, um tablet e formulário de coleta de dados.

Fonte: arquivo dos pesquisadores.

O desenvolvimento do dispositivo incluiu etapas desde a bancada até a experimentação clínica (7). Foram analisados a melhor posição corporal para avaliar a refletância da pele e as influências ambientais, como umidade, temperatura, luz ambiente e tonalidade da pele do recém-nascido (8). A avaliação da pele pode ser realizada dentro de incubadoras, berço de calor

radiante, berço comum ou no colo da mãe, garantindo manipulação mínima e evitando o desequilíbrio das condições clínicas do recém-nascido. O sensor permite desinfecção completa com álcool antes e após o uso e, a calibração do equipamento foi realizada no início e no final do ensaio clínico (10). Os dados clínicos relacionados aos desfechos respiratórios foram coletados dos prontuários médicos. A Figura 7 ilustra as etapas da avaliação do recém-nascido durante o estudo.



**Figura 7.** Etapas da avaliação da recém-nascido.

Fonte: imagens do acervo do projeto, produzidas por designer.

Nota: (1) Coletados dados sobre a gestação. (2) Gerado código da gestante participante pelo tablet e inserido no formulário de papel. (3) Exame da pele: o dispositivo optoeletrônico toca a sola do pé do recém-nascido. Três medições são feitas simultaneamente. (4) A luz LED interage com a pele, sendo então espalhada. A luz que retorna (refletância) em direção ao sensor é processada por uma unidade de controle e armazenada para análise. (5) Leitura da refletância da pele realizada pelo dispositivo optoeletrônico gera um código do recém-nascido, e é então enviado ao tablet. (6) Código referente ao exame da pele é visualizado no tablet e inserido no formulário de papel. (7) O examinador coleta dados clínicos relacionados ao desfecho respiratório após 72 horas do nascimento, a partir dos prontuários médicos. (8) Os dados clínicos são armazenados para análise.

#### 4.6. PARTICIPANTES

Na coorte primária, um processo simultâneo e sequencial incluiu recém-nascidos com até 24 horas de vida, de idade gestacional maior ou igual a 24 semanas, conforme determinado por ultrassom padrão, e foram recrutados entre 2 de janeiro de 2019 e 30 de maio de 2021. A

avaliação da maturidade da pele foi realizada nas primeiras 24 horas de vida, independentemente da localização do recém-nascido, seja na sala de parto, enfermaria ou unidade de internação intensiva. Nessa etapa foram excluídos recém-nascidos com malformação com alterações estruturais da pele e com modificadores da pele, como anidrânio, hidropisia, doenças congênitas da pele ou corioamnionite.

- 4.6.1. Critérios de inclusão para o estudo caso-controle: a partir da coorte primária, os recém-nascidos com o desfecho nas primeiras 72 horas de vida de alta ou morte, o que ocorreu primeiro, com diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório ou sem diagnóstico respiratório foram selecionados.
- 4.6.2. Critérios de exclusão: recém-nascidos com condições com taquipneia de causas não relacionadas à prematuridade, diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção e malformação. Para evitar possível fator de confusão nas comparações, a TTRN, apesar de relatada em protocolo clínico, foi considerada critério de exclusão no estudo de caso-controle aninhado. A condição benigna e autolimitada, pode ser apresentada por recém-nascidos a termo ou prematuros, representando um dilema no diagnóstico, pois não se refere exclusivamente à maturidade pulmonar (11).

#### 4.7. SELEÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO

A composição dos grupos de estudo, selecionado na coorte do ensaio clínico, atendeu aos seguintes critérios:

- 4.7.1. Grupo caso: recém-nascido com diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório, em seguimento até 72 horas após o nascimento.
- 4.7.2. Grupo controle: recém-nascido sem complicações respiratórias, em seguimento até 72 horas após o nascimento, pareados por idade gestacional.

#### 4.8. HIPÓTESE

O estudo testou a hipótese da sincronia entre a maturidade da pele do recém-nascido e a evolução do quadro clínico pulmonar nas primeiras 72 horas de vida, indicativo indireto da maturidade do sistema respiratório. Para isso, grupo de recém-nascidos com SDR foram comparados com um grupo sem complicações respiratórias, quanto à reflectância da pele à luz.

#### 4.9. VARIÁVEIS COLETADAS

Foram coletados dados: (I) maternos: datação da gravidez, fatores de risco (distúrbios hipertensivos, diabetes, gestação múltipla, etc), uso de corticóide, infecções antenatais; (II) de parto: ressuscitação, hipóxia fetal intraparto, local de internação, sedação; (III) desfechos clínicos: dados vitais, suporte ventilatório, radiografia de tórax, hemograma, PCR, diagnóstico de complicações neonatais (SDR, TTRN, Icterícia, Sepsis), alta, internação ou óbito. Cada variável coleta no estudo foi devidamente definida em um dicionário de dados e coletada de forma padronizada, após o treinamento em Boas Práticas Clínicas. A descrição completa das variáveis encontra-se em APÊNDICE 8, retirado de Reis et al., 2022 (10). Durante a curadoria dos dados, os pesquisadores sêniores analisaram e confirmaram o diagnóstico de SDR de acordo com as diretrizes previamente descritas no protocolo do estudo (1).

#### 4.10. DESFECHOS

##### 4.10.1. Desfechos primários do estudo caso-controle:

A associação entre a medida a reflectância da pele do recém-nascido e a ocorrência de SDR. O diagnóstico de SDR foi feito através de critérios clínicos e radiológicos, por revisão do prontuário clínico, conforme procedimento padrão registrado (1). Estes achados foram observados durante as primeiras 72 de vida: (I) necessidade de oxigênio até 6 horas de vida, continuando até idade de 24 horas, (II) sinais de falência dentro das primeiras 24 horas, (III) necessidade de suporte ventilatório acima de 24 horas de idade, (IV) raio X alterado dentro das primeiras 24 horas, (V) administração de surfactante dentro das primeiras 24 horas de vida.

Os sinais clínicos frequentes era taquipneia, cianose, gemência. Os sinais radiológicos compatíveis eram pulmões pouco insuflados e o padrão de opacidades reticulo-granulares em "vidro fosco" difusas e volume pulmonar reduzido, com broncogramas aéreos. A evolução do

quadro geralmente se caracterizava por insuficiência respiratória progressiva precoce com necessidade de suporte ventilatório e uso de surfactante, saturação abaixo de 92-95%, com piora progressiva e necessidade de maior fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) acima de 35 a 45% para manter  $PO_2 > 50$ mmHg. Além de gasometria compatível com insuficiência pulmonar progressiva. Os diagnósticos diferenciais mais frequentes descartados eram sepse neonatal precoce e pneumonia congênita.

#### 4.10.2. Desfechos secundários do estudo caso-controle:

A associação entre a medida a refletância da pele do recém-nascido e a taxa de admissão em UTIN e, o uso de suporte ventilatório nas primeiras 72 horas de vida. Foram considerados suportes ventilatórios invasivos e não invasivos: oxigênio suplementar por cânula nasal ou Hood, pressão positiva contínua nasal nas vias aéreas (CPAP), ventilação não invasiva (VNI) com pressão positiva bifásica nas vias aéreas e ventilação mecânica invasiva por tubo endotraqueal.

#### 4.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estatística descritiva explorou as características demográficas e clínicas dos recém-nascidos segundo grupos de interesse, RDS ou controle. A análise foi realizada por meio do cálculo de frequências e percentuais para variáveis categóricas. Foram calculados tendência central, média e mediana, dispersão, desvio padrão e intervalo interquartil (IQR) para variáveis quantitativas. O teste t para amostras independentes ou teste de *Mann-Whitney* foi utilizado para comparar variáveis contínuas, e o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para comparar variáveis categóricas de acordo com a natureza de sua distribuição.

A análise estatística inferencial avaliou a relação entre a refletância da pele e a ocorrência do desfecho. A aquisição do sensor produzida pela reflectância da pele foi a variável independente. A regressão logística foi utilizada para identificar potenciais influenciadores na ocorrência de SDR, como peso ao nascer e exposição pré-natal de corticoides. Análises semelhantes foram realizadas com os desfechos secundários, admissão na UTIN e necessidades de suporte ventilatório. A inferência foi estimada calculando Exp (B) com intervalos de confiança (IC) de 95%. O *Nagelkerke* R Square foi utilizado para medir quão bem as variáveis



independentes explicaram a variância no modelo. O teste de Wald foi utilizado para confirmar se um conjunto de variáveis independentes era coletivamente significativo para o modelo. As variáveis correspondentes a valores de P inferiores a 0,05 na análise univariada foram selecionadas para a análise multivariada, e as análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis com imputação dos dados faltantes. O *software* estatístico SPSS 25.0 foi utilizado para a análise.

#### 4.12. REFERÊNCIAS

- 1 REIS, Z. S. N. et al. Prematurity detection evaluating interaction between the skin of the newborn and light: protocol for the preemie-test multicentre clinical trial in Brazilian hospitals to validate a new medical device. **BMJ Open**, v. 9, n. 3, p. e027442, Mar 5 2019. ISSN 2044-6055.
- 2 NEUGEBAUER, E. A. M. et al. Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. **Trials**, v. 18, n. 1, p. 427, Sep 13, 2017. ISSN 1745-6215.
- 3 REIS, Z. S. N. et al. Algorithm for gestational age assessment at birth.: **protocols.io** 2020.
- 4 REIS, Z. S. N. et al. The Preemie-Test for the assessment of the newborn skin maturity. **Protocol.io** 2019.
- 5 REIS, M.A.A.; ROMANELLI, R.M.C.; REIS, Z.S.N. Respiratory distress syndrome of the newborn and transient tachypnea of the newborn diagnosis V.2. **Protocol.io**. 2020.
- 6 REIS, Z. S. N. et al. The Preemie-Test for the assessment of the newborn skin maturity. **Protocols.io** 2019.
- 7 REIS, Z. S. N. et al. Newborn skin reflection: Proof of concept for a new approach for predicting gestational age at birth. A cross-sectional study. **PLoS One**, v. 12, n. 9, p. e0184734, 2017. ISSN 1932-6203.

- 8 SILVA, P. C. et al. A quantitative cross-sectional analysis of the melanin index in the skin of preterm newborns and its association with gestational age at birth. **Skin Res Technol**, v. 26, n. 3, p. 356-361, May 2020. ISSN 0909-752X (Print) 0909-752x.
- 9 VITRAL, G. L. N. et al. Gestational age assessed by optical skin reflection in low-birth-weight newborns: Applications in classification at birth. **Front Pediatr**, v. 11, p. 1141894, 2023. ISSN 2296-2360 (Print) 2296-2360.
- 10 REIS, Z. S. N. et al. Newborn Skin Maturity Medical Device Validation for Gestational Age Prediction: Clinical Trial. **J Med Internet Res**, v. 24, n. 9, p. e38727, Sep 7, 2022. ISSN 1439-4456 (Print) 1438-8871.
- 11 ALHASSEN, Z. et al. Recent Advances in Pathophysiology and Management of Transient Tachypnea of Newborn. **J Perinatol**, v. 41, n. 1, p. 6-16, Jan 2021. ISSN 0743-8346.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão do estudo serão apresentados em formato de artigo, intitulado ‘*Assessment of skin maturity by LED light at birth and its association with lung maturity: clinical trial secondary outcomes*’, aceito para publicação pela revista *JMIR Biomedical Engineering* em 27/10/2023, ANEXO 10.

### 5.1. ARTIGO 2

#### **Assessment of skin maturity by LED light at birth and its association with lung maturity: clinical trial secondary outcomes**

##### **Abstract**

**Background:** Clinicians face barriers when assessing lung maturity at birth due to global inequalities. Still, strategies for testing based solely on gestational age to predict the likelihood of respiratory distress syndrome (RDS) do not offer a comprehensive approach to addressing the challenge of uncertain outcomes. We hypothesize that a noninvasive assessment of skin maturity may indicate lung maturity. **Objective:** To assess the association between newborn’s skin maturity with RDS occurrence. **Methods:** We conducted a case-control nested in a prospective cohort study, a secondary endpoint of a multicenter clinical trial. The study was carried out in five Brazilian urban reference centres for highly complex perinatal care. Of 781 newborns from the cohort study, 640 were selected for the case-control analysis. Newborns with RDS formed the case group and newborns without RDS were the controls. All newborns with other diseases exhibiting respiratory manifestations were excluded. Skin maturity was assessed from the newborn's skin over the sole by an optical device that acquired a reflection signal through a light-emitting diode sensor. The device, previously validated, measured and recorded skin reflectance for the purpose of comparative analysis. Clinical data related to respiratory outcomes were gathered from medical records during the 72-hour follow-up of the newborn, or until either discharge or death, whichever occurred first. The main outcome measure was the association between skin reflectance and RDS, using univariate and multivariate binary logistic regression. Additionally, we assessed the connection between skin reflectance and factors such as neonatal intensive care unit (NICU) admission and the need for

ventilatory support. **Results:** Out of 604 newborns included, 470 (73.4%) were from the RDS group and 170 (26.6%) from the control group. According to comparisons between groups, newborns with RDS had lower gestational age (31.6 weeks vs. 39.1 weeks,  $P < .001$ ), and birth weight (1491 grams vs. 3121 grams,  $P < .001$ ) than controls, respectively. Skin reflectance was associated with RDS, Exp(B): .982 (95% CI: .979 to .985), model  $R^2$  .632,  $P < .001$ . This relationship kept significance when adjusted by cofactors of antenatal corticosteroid and birth weight, Exp(B): .994 (95% CI: .990 to .998), model  $R^2$  .843,  $P < .001$ . Secondary outcomes also showed differences in skin reflectance between Yes vs. No groups. The mean difference was .219 (95% CI: .200 to .238) and .223 (95% CI: .205 to .241) for ventilatory support and NICU admission analysis, respectively. Skin reflectance was associated with ventilatory support, Exp(B): .996 (.992 to .999), model  $R^2$  .814,  $P = .01$ , and with NICU admission, Exp(B): .994 (.990 to .998), model  $R^2$  .867,  $P = .004$ . **Conclusions:** Our findings present a potential marker of lung immaturity at birth by an indirect method of skin assessment. Using the RDS clinical condition and a medical device, this study signalled the synchrony between lung and skin maturity. **Trial Registration:** RBR-3f5bm5

### Keywords

Newborn infant; Prematurity; Neonatal respiratory distress syndrome; Skin physiological phenomena; Photometer; Gestational age

### INTRODUCTION

Respiratory system maturation occurs in late gestation, in preparation for the time of birth [1], extending into early childhood [2]. Essential for normal lung development, epigenetic mechanisms are influenced by the environment throughout gestation and postnatally [3]. Therefore, whether term or preterm, newborns might have immature ventilatory function that may foster respiratory instability [1].

Difficulties in assessing lung maturity arise when a single parameter is considered since the systems and organs may be at different stages of maturity. This is noticeable when judging maturity by gestational age when divergent pulmonary functional maturity is found between peers of age [4]. Whilst at different stages of development, organs can be affected by growth and differentiation factors released from other organs, as suggested by studies with

multidimensional scaling and hierarchical cluster analysis of growth patterns during the foetal period [5].

Regarding the ability to interact with the external environment through the skin, a full-term newborn presents a complete or near entire competent epidermal barrier at birth. The skin barrier maturity, with an efficient stratum corneum, achieved at around 34 weeks [6], prevents transepidermal water loss from the skin surface, maintaining the newborn infant temperature [7]. An immature skin barrier at birth leads to hypothermia, which in turn increases the likelihood of developing respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular haemorrhage, late-onset sepsis, and mortality [8].

Similarly to the skin, the lung shows signs of readiness for extrauterine life in the last trimester of gestation [9], with peak of alveoli maturation and surfactant production at 35 weeks of gestation [10]. Reduced surfactant, the major cause of RDS, causes low functional residual lung capacity, increasing the work of breathing and terminal airways collapse. As a result, an increased ventilation-perfusion mismatch can lead to the need for ventilatory support [11], which in turn increases the metabolic and caloric demand to maintain temperature [12]. Although the point of view of care for lung immaturity is often related to the inability of the epidermal barrier to retain heat, there are few studies in this regard. Taesch et al., 1972 demonstrated that skin age is an indicator of lung age by studying rabbits [13].

In terms of access to lung maturity assessment, as well as advanced neonatal care, there is inequality around the world [14]. In these circumstances, knowing the risks of respiratory morbidity with accuracy might help in making more balanced decisions and determining the most appropriate care. Still, testing strategies based on gestational age for predicting the likelihood of RDS does not provide a complete approach to addressing the dilemma of indeterminate outcomes [10]. In response, non-invasive assessment methods have been proposed. A new photobiological device proved to correctly classify preterm newborns, with 91.4% accuracy, using a mathematical algorithm based on skin maturity and clinical adjusters [15]. In this context, the ability to accurately assess skin maturation and the potential synchrony of skin-lung development enables a study of a possible marker of lung maturation. The aim of this study was to assess the relationship between the newborn's skin maturity with RDS.

## **METHODS**

### **Setting**

The present study was carried out in five Brazilian urban reference centres for highly complex perinatal care in different regions: Southeast, Hospital de Clínicas of Universidade Federal de Minas Gerais (as coordinator) and Hospital Sofia Feldman; South, Hospital of Universidade Luterana do Brasil; Center-west, the Hospital Materno Infantil de Brasília; and Northeast, the University Hospital of Universidade Federal do Maranhão.

### **Ethics Approval**

The trial protocol received approval from the independent ethics review board at each reference center, under the CAAE number: 81347817.6.1001.5149 at the Brazilian National Research Council. The procedures followed the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013 [16], and all parents provided informed consent on behalf of their newborns before participating in the clinical trial.

### **Study design**

This was a case-control nested in a prospective cohort study to investigate a secondary outcome within a multicenter clinical trial investigation with a single group, single-blinded, and single-arm. The clinical trial protocol was disclosed in the World Health Organization's International Clinical Trial Platform—Brazilian Clinical Trials (registered under trial number [RBR-3f5bm5](#)).

### **Participants**

In the primary cohort, a concurrent and sequential process enrolled newborns who were up to 24 hours old, had a gestational age of at least 24 weeks as determined by standard ultrasound, and were recruited between January 2, 2019, and May 30, 2021. Skin maturity assessment was conducted within the first 24 hours of life, regardless of the newborn's location, whether it was in an incubator, heated crib, bassinet in the hospital room, or on the mother's lap. All participants were followed for a period of 72 hours or until discharge, or in the event of death, whichever occurred first, for the assessment of lung maturity. The examiner, who was blind to

the results of skin assessment, collected respiratory outcome data from medical charts. This study focused on the 72 hours follow-up data. More details about the study protocol can be found in a previous publication [17]. Timeframe of enrolment, intervention with the optical device and respiratory outcome measurements is depicted in a schematic diagram (Figure 1), adapted from Reis et al., 2019 [18].

		Study period			
		Enrolment	Assessment	Close-out	Allocation
Timepoint		0	0	72 hours	Analysis
<b>Enrolment</b>					
	Eligibility	X			
	Informed consent	X			
<b>Intervention</b>					
	Optical device		X		
<b>Assessment and Analysis</b>					
	Optical device: data acquisition		X		
	Standard ultrasound	X			
	Case-control nested study		—————		

**Figure. 1.** Participant enrollment timeline.

We included newborns diagnosed with RDS based on clinical and radiological criteria after reviewing their clinical records. Newborns with immature lungs, those diagnosed with RDS, formed the case group, and newborns with mature lungs, those without a respiratory diagnosis, were randomly paired by gestational age ranges to form the control group. Newborns with extrapulmonary conditions, tachypnea due to other causes than prematurity, and diagnosis of infection were excluded.

### **Skin assessment**

The skin assessment occurred with an optical device previously detailed [15], Figure 2. Briefly, to obtain the skin reflectance a light emitting diode (LED) sensor of wavelengths from 400 nm

to 1200 nm touches the newborn's sole for a few seconds and triggers 10 automated measurements. Three measurements were performed, resulting in 30 automatic values to obtain the average reflection. The processor then captured the variations resulting from the interaction of skin and LED light and kept it in storage for analysis. The data processor estimates lung maturity using machine learning algorithms. The evaluation advocated minimal manipulation, being performed in the position where the newborn was, after hand hygiene and sensor disinfection. The best body position to assess skin reflectance and possible influences such as humidity, temperature, ambient light, and skin tone of the newborn were evaluated beforehand [19-20]. The reliability of skin assessment with the device was previously reported. The intraobserver and interobserver variability were: 1,97% (95% CI 1.84% to 2.11%) and 2.6% (95% CI: 2.1% to 3.1%), respectively [15].



**Figure. 2.** Steps of skin assessment.

Note: (1) The device touches the skin. (2) The standard body position for assessing skin reflectance in newborns is the sole. (3) Three measurements are taken simultaneously. (4) The LED light interacts with the skin, scattering the light, and the returned light (reflectance) towards the sensor is processed by a control unit and stored for analysis. (5) The user inputs clinical data such as birth weight and prenatal corticosteroid use. (6) The user collects vital data during the procedure. (7) The data is recorded and stored for analysis. (8) The data processor estimates lung maturity using machine learning algorithms, associating light reflection and respiratory outcomes.



The results obtained by the equipment were concealed from the researchers. The readings were stored in the processor and later transmitted to an electronic database, where they were stored on data servers. The results, apart from being inaccessible to the examiner, were also not shared with the professionals responsible for the child's care in the actual scenario. This approach ensured that the study did not interfere with the clinical decisions made by the healthcare professionals.

### **Clinical Data**

To ensure proper data acquisition, all examiners were trained according to good clinical practice as recommended by the Brazilian Regulatory Health Agency [17]. Data related to respiratory outcomes were collected from medical records. During the data curation, the senior clinician analyzed and confirmed the RDS diagnosis according to the guidelines previously described in the study protocol [21]. The framework of the clinical variables and skin acquisitions is available in Multimedia Appendix 1, as documented in the previous report by Reis et al., 2022 [15].

We developed dedicated software to collect structured clinical data and associate them with the skin reflection of each newborn from five perinatal centers simultaneously. Examiners used individual sets of instruments, including a tablet, optical device, and paper versions of the clinical data forms. A double approach, on paper and electronically, allowed verification of clinical data for reliability and validity, later validated by specialists in data curation.

### **Primary outcome**

The primary outcome was the association between RDS occurrence and skin light reflection. The diagnosis of RDS was based on a previously published clinical trial protocol [21]. In brief, it considered clinical, laboratory, and radiological findings. The observations made during the first 72 hours of life included tachydyspnea, the need for oxygen or ventilatory support after 24 hours of age, the requirement for surfactant replacement, and abnormal X-ray findings. The main radiological signs included underinflated lungs and a pattern of diffuse 'ground glass' reticulo-granular opacities, along with reduced lung volume and air bronchograms.

## Secondary outcomes

The secondary outcomes were the association between the skin reflectance and NICU admission and the need for ventilatory support. Both invasive and noninvasive ventilatory supports were taken into account: supplemental oxygen by nasal cannula or Hood, nasal continuous positive airway pressure (CPAP), noninvasive ventilation (NIV) with biphasic positive airway pressure, and invasive mechanical ventilation through the endotracheal tube.

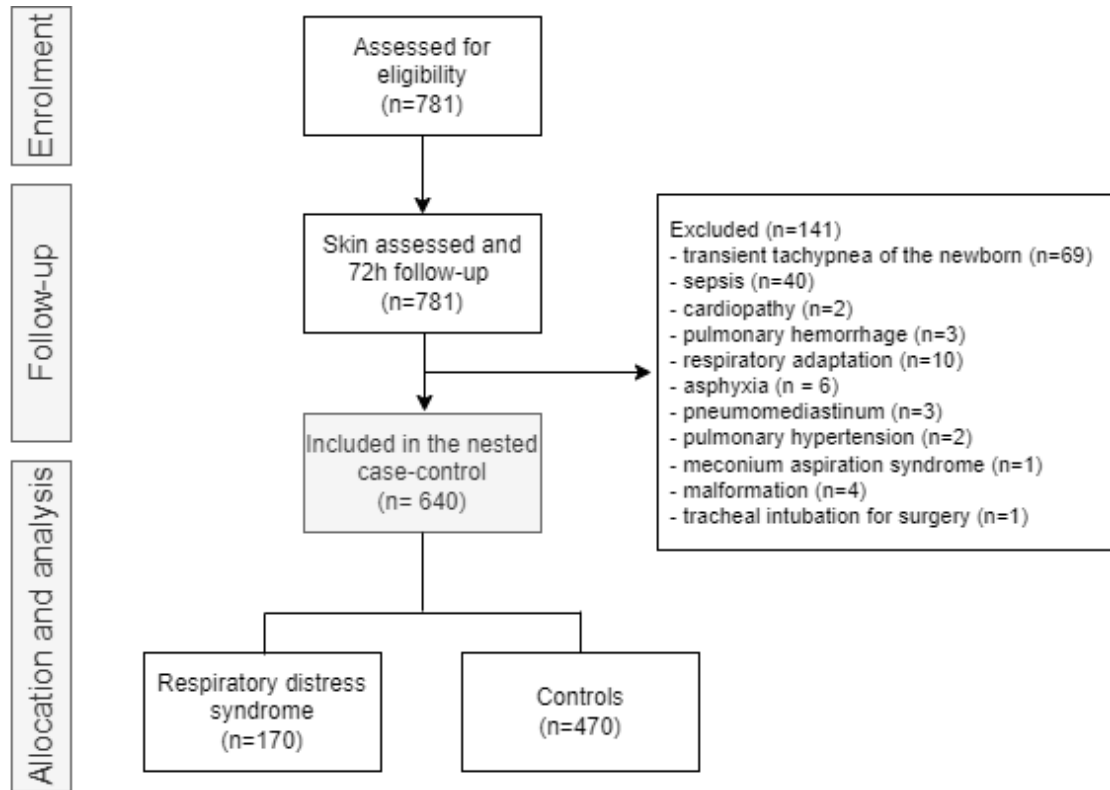
## Statistical analysis

Descriptive statistics explored the demographic and clinical characteristics of newborns according to groups of interest, RDS, or control. Analysis was performed by calculating frequencies and percentages for categorical variables. The central tendency, mean and median, dispersion, standard deviation, and interquartile range (IQR) were calculated for quantitative variables. The independent sample *t*-test or Mann-Whitney test was used to compare continuous variables, and the chi-squared test or Fisher's exact test was used to compare categorical variables according to the nature of their distribution.

The inferential statistical analysis evaluated the relationship between skin reflectance and outcome occurrence. The sensor acquisition produced by the skin reflection was the independent variable. Logistic regression was used to identify potential influencers on RDS occurrence as birth weight and antenatal corticoid exposition. Similar analyses were conducted with the secondary outcomes, NICU admission, and ventilatory support needs. Inference was estimated by calculating Exp (B) with 95% confidence intervals (CI). The Nagelkerke R Square was used to measure how well the independent variables explained the variance in the model. Wald test was used to confirm if a set of independent variables were collectively significant for the model. The variables corresponding to *P*-values less than 0.05 in the univariate analysis were selected for the multivariate analysis, and analyses were performed using the available data with imputation of the missing data. The statistical software SPSS 25.0 was used for the analysis.

## RESULTS

At the end of the cohort study of 781 newborns, 640 were selected for the case-control analysis according to eligibility criteria (Figure 3).



**Figure 3.** Flow diagram of participants included in the 72-hour follow-up study.

The main characteristics of antenatal care and newborn infants are shown in Table 1, overall and by groups. There were five missing data, all from four newborns, 1: referring to information on the use of ACTMF; 2: the presence of diabetes; 3: the first minute APGAR score and; 4: the 5<sup>th</sup> minute Apgar score. According to comparisons between groups, newborns with RDS had lower gestational age (31.6 weeks vs. 39.1 weeks,  $P<.001$ ), and birth weight (1491 grams vs. 3121 grams,  $P<.001$ ) than controls, respectively. During the 72 hours follow-up, significantly different rates were found between groups regarding NICU admission, 170 (100%) vs 16 (3.4%),  $P<.001$ , mortality 5 (9.2%) vs 0 (0%),  $P<.001$ , and need for ventilatory support 160 (100%) vs. 6 (1.3%),  $P<.001$ , RDS and control respectively.

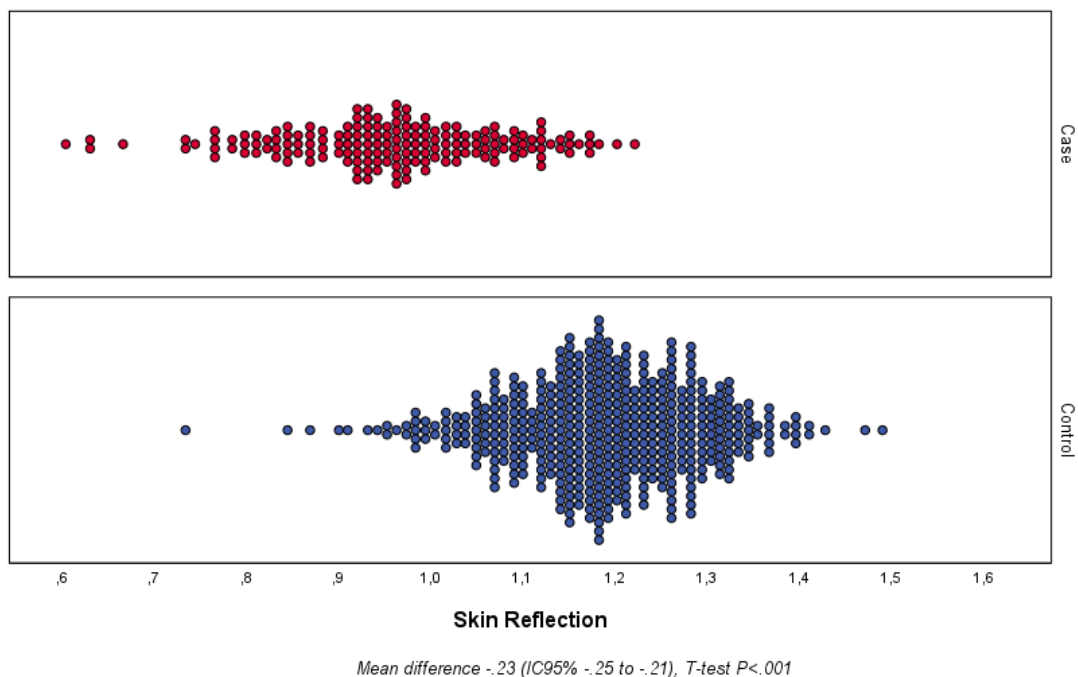
**Table 1.** Clinical characteristics of the studied newborns.

Variable	Total (n=640)	RDS (n=170)	Controls (n=470)	P-value (Cases x Control)
<b>Maternal characteristics</b>				
ACTMF <sup>a</sup> , n/N (%)	192 (30.0)	147 (87.0)	45 (9.6)	<.001
Diabetes, n/N (%)	90 (14.1)	41 (24.1)	49 (10.4)	<.001
HDP <sup>b</sup> , n/N (%)	129 (20.2)	66 (38.8)	63 (13.4)	<.001
Multiple gestation, n/N (%)	101 (15.8)	67 (39.4)	34 (7.2)	<.001
<b>Demographic data at the birth</b>				
GA <sup>c</sup> (weeks), median (IQR)	38.1 (6.0)	31.6 (3.6)	39.1 (2.7)	<.001
Preterm, n/N (%)	250 (39.1)	169 (99.4)	81 (17.2)	<.001
Sex, male, n/N (%)	320 (50.0)	89 (52.4)	231 (49.1)	.53
Birth weight (g), median (IQR)	2688 (905)	1491 (513)	3121 (561)	<.001
Birth weight classification:				<.001
>2500 grams, n/N (%)	420 (65.6)	4 (1.0)	416 (99.0)	
LBW <sup>d</sup> , n/N (%)	130 (20.3)	79 (46.5)	51 (10.9)	
VLBW <sup>e</sup> , n/N (%)	58 (9.1)	55 (32.4)	3 (0.6)	
ELBW <sup>f</sup> , n/N (%)	32 (5.0)	32 (18.8)	0 (0)	
1-minute Apgar score, median (min,max)	9 (1,10)	8 (1,9)	9 (2,10)	
5-minute Apgar score, median (min,max)	9 (5,10)	9 (5,10)	9 (6,10)	
Neonatal resuscitation first steps, n/N (%)	268 (41.9)	160 (94.1)	108 (23.0)	
Neonatal resuscitation steps, PPV <sup>g</sup> , n/N (%)	95 (14.8)	75 (44.1)	20 (4.3)	
Neonatal resuscitation steps, intubation, n/N (%)	26 (4.1)	24 (14.1)	2 (0.4)	<.001
Advanced resuscitation, n/N (%)	2 (0.3)	2 (1.2)	0	<.001
<b>Follow-up within 72 hours</b>				
NICU <sup>h</sup> admission, n/N (%)	186 (29.1)	170 (100.0)	16 (3.4)	<.001
Discharge, n/N (%)	395 (61.7)	0 (0)	395 (84.0)	<.001
Mortality, n/N (%)	5 (0.8)	5 (2.9)	0 (0)	.07
Incubator, n/N (%)	166 (25.9)	152 (89.4)	14 (3.0)	<.001
Ventilatory support, n/N (%):	176 (27.5)	170 (100.0)	6 (1.3)	<.001
MV <sup>i</sup> , n/N (%)	54 (8.4)	51 (30.0)	3 (0.6)	<.001
NIV <sup>j</sup> , n/N (%)	43 (6.7)	43 (25.3)	0 (0)	<.001
CPAP <sup>k</sup> , n/N (%)	156 (24.4)	153 (90.0)	3 (0.6)	<.001
NC <sup>L</sup> , n/N (%)	2 (0.3)	2 (1.2)	(0)	<.001
Surfactant therapy, n/N (%)	73 (11.4)	73 (42.9)	(0)	<.001

<sup>a</sup> Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation Exposition. <sup>b</sup> Hypertensive Disorders of Pregnancy. <sup>c</sup> Gestational Age. <sup>d</sup> Low birth weight (LBW): <2500 grams. <sup>e</sup> Very low birth

weight (VLBW): <1500 grams. <sup>f</sup>Extremely low birth weight (ELBW): <1000 grams. <sup>g</sup>Positive Pressure Ventilation. <sup>h</sup> Neonatal Intensive Care Unit. <sup>i</sup> Invasive mechanical ventilation. <sup>j</sup> Noninvasive mechanical ventilation with bilevel- positive airway pressure. <sup>k</sup> Continuous positive airway pressure. <sup>L</sup> Oxygen by nasal cannula.

Concerning the primary outcome, different reflectance of the skin over the sole was observed between the groups studied (Figure 4). The reflectance range for the RDS group was between .588 to 1.208 with a mean of  $.945 \pm .118$ , and for the control group was between .717 to 1.274 with a mean of  $1.172 \pm .103$ . The mean difference of reflectance between groups was  $-.227$  (95% IC:  $-0.246$  to  $-0.208$ ),  $P < .001$ .



**Figure 4.** Primary outcomes: newborn skin reflection acquired on the sole of the foot on the first day of life, according to groups of study.

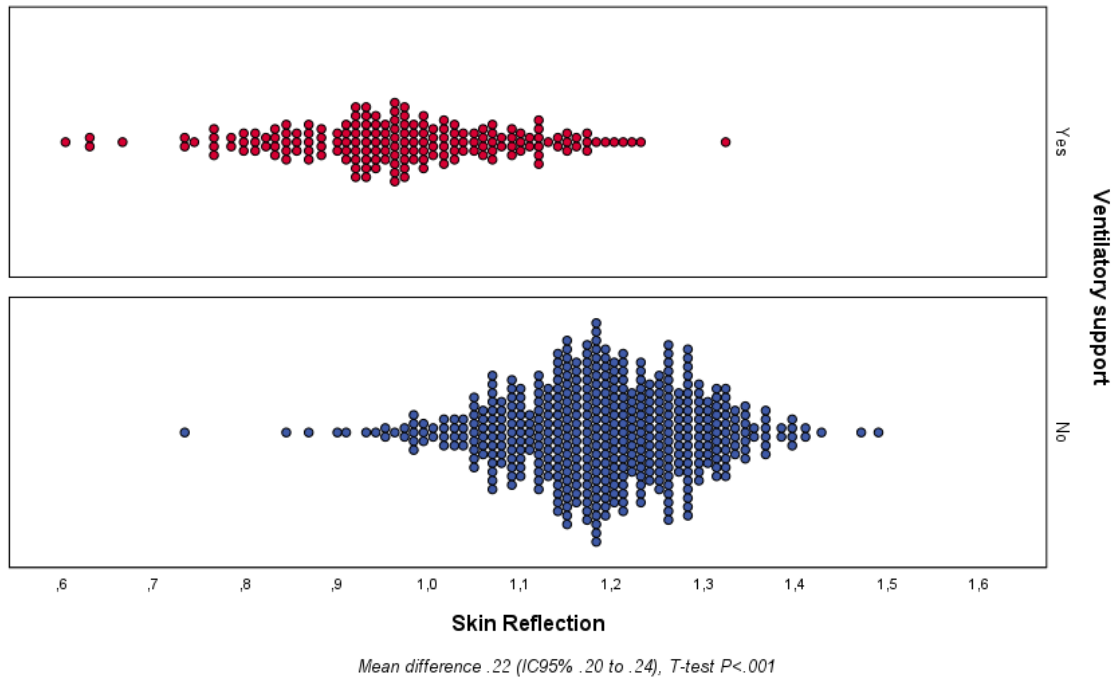
The univariate analysis showed correlation between skin reflection and RDS. The skin reflectance was associated with RDS in univariate analysis Exp(B):  $.982$  (95% CI:  $.979$  to  $.985$ ),  $R^2 .632$ ,  $P < .001$  and adjusted by cofactors, Exp(B):  $.994$  (95% CI:  $.990$  to  $.998$ ), model  $R^2 .843$ ,  $P < .001$ , Table 2. Skin reflection was associated with RDS regardless of ACTMF and birth weight introduction in the multivariate model.

**Table 2.** Univariate and multivariate analysis of the association between skin maturity and the occurrence of RDS, acquired by the optical device.

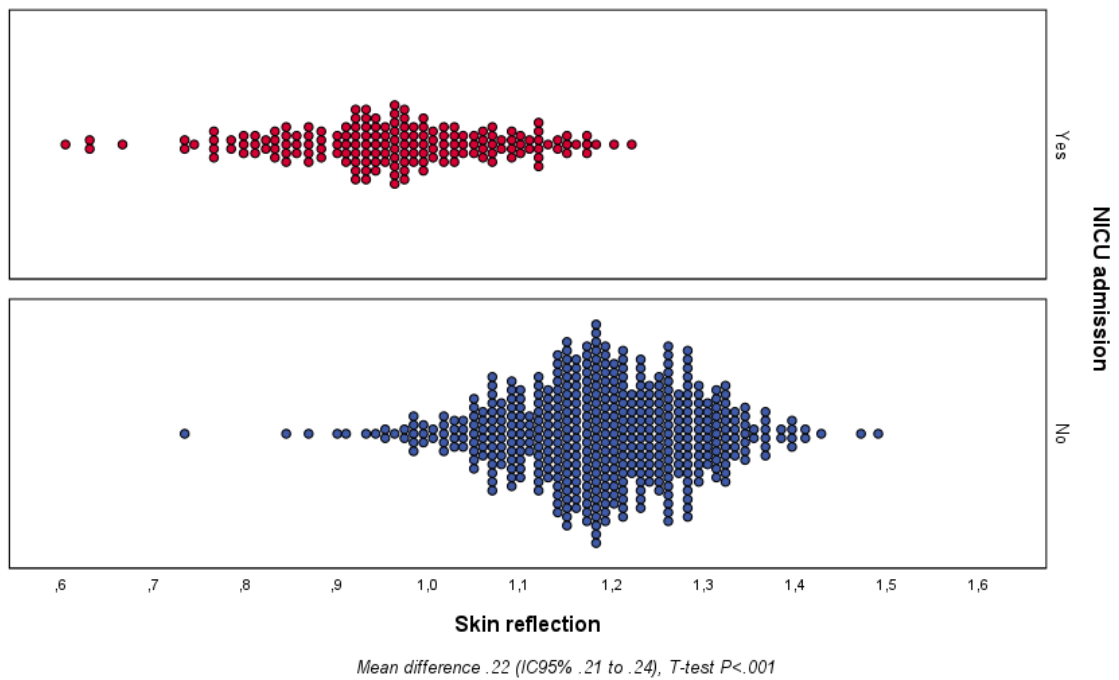
Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Exp (B) (95% CI)	Wald test	R <sup>2</sup>	Exp (B) (95% CI)	Wald test	R <sup>2</sup>
<b>Skin reflection</b>	.982 (.979 to .985) <sup>a</sup>	<i>P</i> <.001	.632	.994 (.990 to .998)	<i>P</i> =.001	.843 <sup>b</sup>
<b>Birth weight</b>	.995 (.994 to .996)	<i>P</i> <.001	.825	.996 (.996 to .997)	<i>P</i> <.001	
<b>ACTMF<sup>c</sup></b>	63.106 (36.655 to 108.646)	<i>P</i> <.001	.621	2.854 (1.207 to 6.749)	<i>P</i> =.02	

R<sup>2</sup>: Nagelkerke R square. <sup>a</sup> 10<sup>3</sup>. <sup>b</sup> *P*-value for the multivariate model. <sup>c</sup> Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation Exposition

Secondary outcomes data showed differences in skin reflectance between studied groups (Yes vs. No) for both analysed variables, ventilatory support and NICU admission, Figure 5 and Figure 6 respectively. Regarding ventilatory support, the skin reflectance ranged from .588 to 1.305 with a mean of  $.952 \pm .009$ , and .717 to 1.474 with a mean of  $1.172 \pm .005$ , for the Yes and No groups, respectively. The mean difference was .219 (95% IC: .200 to .238), *P*<.001. For NICU admission analysis, the skin reflectance ranged from .588 to 1.304 with a mean of  $.953 \pm .009$ , and .717 to 1.473 with a mean of  $1.176 \pm .005$ , for Yes and No groups, respectively. The mean difference was .223 (95% IC: .205 to .241), *P*<.001.



**Figure 5.** Secondary outcomes: newborn skin reflection acquired on the sole of the foot in the first 24h of life, according to Ventilatory support use, yes or no.



**Figure 6.** Secondary outcomes: newborn skin reflection acquired on the sole of the foot in the first 24h of life, according to NICU admission, yes or no.

Univariate and multivariate analysis of secondary outcomes are summarised in Tables 3 and 4, for ventilatory support and NICU admission respectively. Skin reflection was associated with the need for ventilatory support in the univariate analysis, Exp(B): .983 (.981 to .986), model  $R^2$  .598,  $P < .001$ , as well as in the cofactor-adjusted analysis, Exp(B): .996 (.992 to .999), model  $R^2$  .814,  $P = .01$ . Similarly, there was association between skin maturity and NICU admission in the univariate analysis, Exp(B): .928 (.979 to .985), model  $R^2$  .635,  $P < .001$ , and multivariate analysis, Exp(B): .994 (.990 to .998), model  $R^2$  .867,  $P = .004$ .

**Table 3.** Secondary outcomes: univariate and multivariate analysis of the association between skin maturity and the need for ventilatory support, during 72 hours of life.

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Exp (B) (95% CI)	Wald test	$R^2$	Exp (B) (95% CI)	Wald test	$R^2$
<b>Skin reflection</b>	.983 (.981 to .986) <sup>a</sup>	$P < .001$	.598	.996 (.992 to .999)	$P = .01$	.814 <sup>b</sup>
<b>Birth weight</b>	.996 (.995 to .993)	$P < .001$	.801	.997 (.996 to .998)	$P < .001$	
<b>ACTMF<sup>c</sup></b>	56.108 (33.307 to 94.520)	$P < .001$	.607	2.677 (1.209 to 5.924)	$P = .01$	

$R^2$ : Nagelkerke R square. <sup>a</sup>  $10^3$ . <sup>b</sup>  $P$ -value for the multivariate model. <sup>c</sup> Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation Exposition



**Table 4.** Secondary outcomes: univariate and multivariate analysis of the association between skin maturity and NICU admission, during 72 hours of life.

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Exp (B) (95% CI)	Wald test	R <sup>2</sup>	Exp (B) (95% CI)	Wald test	R <sup>2</sup>
<b>Skin reflection</b>	.928 (.979 to .985) <sup>a</sup>	<i>P</i> <.00 1	.635	.994 (.990 to .998)	<i>P</i> =.004	.867 <sup>b</sup>
<b>Birth weight</b>	.995 (0.994 to .996)	<i>P</i> <.00 1	.852	.996 (.995 to .997)	<i>P</i> <.001	
<b>ACTMF<sup>c</sup></b>	72.288 (42.238 to 123.715)	<i>P</i> <.00 1	.648	2.908 (1.223 to 6.9155)	<i>P</i> =.02	

R<sup>2</sup>: Nagelkerke R square. <sup>a</sup> 10<sup>3</sup>. <sup>b</sup> *P*-value for the multivariate model. <sup>c</sup> Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation Exposition

## DISCUSSION

### Principal Findings

The main contribution of this study is to demonstrate the skin maturity assessment as a potential marker of lung maturation. We found an association between skin immaturity and the occurrence of RDS, as well as a similar association with other respiratory outcomes such as NICU admission and the need for ventilatory support. Skin reflectance at newborns' soles, assessed within the first 24 hours of life using an optical device, indicated its maturity. Respiratory outcomes related to lung maturity at 72 hours of life were obtained from medical records. These results could enhance neonatal care, as knowledge of lung maturity, regardless of the newborn's gestational age, can facilitate individualised care in the first hours of life.

Our findings reinforce the theory of the parallel development of the organs, with the similarity between the stages, which may allow the indirect evaluation of an organic system based on the measurements of another, regardless of age [13]. Studies in animal models have shown the

similarity in the process of lipids production between stratum corneum and pulmonary surfactant [22]. Predicting surfactant deficiency before respiratory deterioration depends on a combination of clinical signs and lung imaging [23]. Therefore, a timely indication of surfactant therapy may be postponed due to various factors such as the lack of specificity in the initial phase of the imaging methods or the absence of the exam in low-and-middle income countries (LMIC), and the masked signs of RDS severity by early CPAP protocols [24, 25]. In this context, skin assessment appears to be a potential alternative, as the present study demonstrated an association between skin reflectance and the need for ventilatory support in the first 72 hours of life. To the best of our knowledge, this is a pioneering study of pulmonary assessment using an indirect and non-invasive method.

The study presented no intention of predicting RDS or other complications related to pulmonary immaturity since it had a nested case-control design. Removing confounding disease as sepsis, malformations and other respiratory diagnoses was essential to analyse the relationship between skin maturity and RDS. This analysis plan was stated in the clinical trial protocol [18]. Besides, ACTMF and birth weight were included in the multivariate model aiming at the association of skin-lung maturity, independently and adjusted. A comprehensive sample of newborns with train-test procedures on machine learning approaches is still necessary to provide valuable models of RDS prediction using skin reflection.

Furthermore, the current work found an association between skin reflection and NICU admission when adjusted by cofactors of birth weight and ACTMF. Previous reports demonstrated the likelihood of preterm newborns, especially those with low birth weight, requiring NICU monitoring due to hypothermia [22]. This population is prone to uncontrolled heat loss, leading to hypoglycemia and hypoxemia, resulting in metabolic acidosis and, eventually, associated respiratory distress [26]. Predicting which infants will become symptomatic of RDS is not always possible before birth. If not recognised and managed quickly, respiratory distress can escalate to respiratory failure and cardiopulmonary arrest [27]. Clinical evaluation of foetal lung maturity based on analysis of lecithin/sphingomyelin (L/S) ratio and lamellar body count demands amniocentesis, which is an invasive procedure that poses potential risks, such as preterm labour, fetomaternal haemorrhage or even death [28]. Besides, there is a large difference in sensitivity and specificity among laboratory analyses, depending on the test [25]. Therefore, antenatal assessment of foetal lung maturity is limited and we

believe that a noninvasive method to assess lung maturity at birth can meet the actual clinical needs.

Medical technologies for monitoring fetal and maternal health are not equally accessible [29]. In LMIC, among the challenges is the transfer of the newborn to specialised services due to suboptimal modes of transport and difficult and time-consuming routes [30]. Therefore, early assessment of lung maturity could improve resource allocation, supporting the indication for transport, and potentially lowering the mortality risk. The studied device can be easily applied by several health professionals, favouring assistance especially in low-resource settings. The present study is the first step in this context, showing a possible agreement between lung and skin maturation, relying on RDS strictly due to immaturity.

### **Limitations**

To assess pulmonary readiness to the extrauterine life, data analysis was based on the RDS scenario strictly caused by immaturity and, therefore, unable to predict the occurrence of RDS. Since this case-control study excluded other neonatal conditions, a comprehensive analysis including all causes of respiratory distress at birth is necessary.

### **Strengths**

As far as we know, this was the first research to demonstrate the phenomenon of association between skin and lung maturity assessed postnatally. Through an accessible technological tool, which can be integrated into current clinical practice, a therapeutic possibility arises for the indirect assessment of lung maturity.

Despite the case-control methodology, data collection was prospective, the research protocol was previously published, and the team was trained and certified [17].

## **Future Directions**

To develop and validate a predictive model for RDS, a study that includes all causes of respiratory distress at birth is necessary. We already have a study underway for this purpose.

## **CONCLUSION**

The study showed the potential to identify RDS and immediate respiratory complications in the first 72 hours of life through skin assessment based on the synchronous development between lung and skin. Results, however, may not be applicable for predicting RDS, ventilatory support, or NICU admission.

## **FUNDING STATEMENT**

This study was sponsored by Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro, Brazil (grant VPPIS-002-FEX-20), and Grand Challenges Canada's programs, Government of Canada - Toronto, Canada (grant number R-ST-POC-1807-13515). ZSNR is a researcher with a grant from the CNPq (Number 305837/2021-4), Brazil. The funders played no role in the design of the study; in the collection and analysis of data; in the manuscript preparation, or in the decision to publish the results. We acknowledge open-access funding by the Bill & Melinda Gates Foundation.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This work was supported, during the development of the photometer, by the Bill & Melinda Gates Foundation (Grant Number OPP1128907) and <http://www.gatesfoundation.org/>) and the Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais, Brazil (Grant Nos AUC-00032-15 and PPM 0247/16; <http://www.fapemig.br/en/>; nonprofit sector).

The author GN thanks Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), of the Ministry of Science, Technology and Innovation from Brazil for the Split Fellowship Program (Process No.200516/2022-1).

## **DATA AVAILABILITY**

The datasets generated analyzed in this study are available from the corresponding author upon reasonable request. Access to the data is provided after anonymization to ensure ethical and legal sharing while preserving the confidentiality of study participants.

## **CONFLICTS OF INTEREST**

Authors declare a patent deposit on behalf of the Universidade Federal de Minas Gerais and Birthtech dispositivos para a saúde ltda. BR 102020020982A2.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

All authors contributed to the study protocol's design. GSN, participated in conceptualization of the study, data collection, formal analysis of the data, and writing the original draft of the manuscript. ZSNR, and RMCR participated in conceptualization, formal analysis, and writing the original draft. JB contributed to review and editing. All authors have reviewed and approved the manuscript for publication.

## **ABBREVIATIONS**

RDS: respiratory distress syndrome

LED: light emitting diode

CPAP: continuous positive airway pressure

NIV: noninvasive ventilation

IQR: interquartile range

CI: confidence intervals

ACTFM: antenatal corticosteroid therapy for foetal maturation

LBW: low birth weight

VLBW: very low birth weight

ELBW: extremely low birth weight

NICU: neonatal intensive care unit

PPV: positive pressure ventilation

LMIC: low- and middle-income countries

**REFERENCES**

1. Mammel D, Kemp J. Prematurity, the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia, and maturation of ventilatory control. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(11):3533-3545. doi:10.1002/ppul.25519
2. Azad MB, Moyce BL, Guillemette L, et al. Diabetes in pregnancy and lung health in offspring: developmental origins of respiratory disease. *Paediatr Respir Rev.* 2017;21:19-26. doi:10.1016/j.prrv.2016.08.007
3. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(1):53-72. doi:10.1002/bdrc.21090
4. Moore ES, Elnaggar AC, Wareham JA, Ramsey CJ, Sumners JE. Neonatal functional lung maturity relative to gestational age at delivery, fetal growth, and pregnancy characteristics in triplet births. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(1):78-83. doi:10.3109/14767058.2011.613973
5. Udagawa J, Yasuda A, Naito K, Otani H. Analysis of the harmonized growth pattern of fetal organs by multidimensional scaling and hierarchical clustering. *Congenit Anom (Kyoto).* 2010;50(3):175-185. doi:10.1111/j.1741-4520.2010.00284.x
6. Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: physiology, development, and care. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):271-280. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.12.003
7. Trevisanuto D, Testoni D, de Almeida MFB. Maintaining normothermia: Why and how?. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(5):333-339. doi:10.1016/j.siny.2018.03.009
8. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31-33. doi:10.1002/ijgo.13195

9. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw.* 2015;34(4):231-238. doi:10.1891/0730-0832.34.4.231
10. Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity. *Clin Biochem.* 2006;39(1):1-10. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.10.008
11. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD002271. Published 2020 Oct 15. doi:10.1002/14651858.CD002271.pub3
12. Shankaran S, Bell EF, Laptook AR, et al. Weaning of Moderately Preterm Infants from the Incubator to the Crib: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *J Pediatr.* 2020 Mar;218:e5]. *J Pediatr.* 2019;204:96-102.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.079
13. Taeusch HW Jr, Wang NS, Avery ME. Studies on organ maturation: "skin age" as an indicator of "lung age" in fetal rabbits. *Pediatrics.* 1972;49(3):400-405. PMID: 5062268
14. Patel AB, Bann CM, Kolhe CS, et al. The Global Network Socioeconomic Status Index as a predictor of stillbirths, perinatal mortality, and neonatal mortality in rural communities in low and lower middle income country sites of the Global Network for Women's and Children's Health Research. *PLoS One.* 2022;17(8):e0272712. Published 2022 Aug 16. doi:10.1371/journal.pone.0272712
15. Reis ZSN, Romanelli RMC, Guimarães RN, et al. Newborn Skin Maturity Medical Device Validation for Gestational Age Prediction: Clinical Trial. *J Med Internet Res.* 2022;24(9):e38727. Published 2022 Sep 7. doi:10.2196/38727
16. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053

17. Reis ZSN, Guimarães RN, Rego MAS, et al. Prematurity detection evaluating interaction between the skin of the newborn and light: protocol for the premie-test multicentre clinical trial in Brazilian hospitals to validate a new medical device. *BMJ Open*. 2019;9(3):e027442. Published 2019 Mar 5. doi:10.1136/bmjopen-2018-027442
18. Reis Z, Vitral G, Guimarães R, et al. Premature or Small for Gestational Age Discrimination: International Multicenter Trial Protocol for Classification of the Low-Birth-Weight Newborn Through the Optical Properties of the Skin. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(7):e16477. Published 2020 Jul 14. doi:10.2196/16477
19. Reis ZSN, Vitral GLN, de Souza IMF, Rego MAS, Guimaraes RN. Newborn skin reflection: Proof of concept for a new approach for predicting gestational age at birth. A cross-sectional study. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184734. Published 2017 Sep 20. doi:10.1371/journal.pone.0184734
20. Silva PC, Guimarães RN, Souza RG, Reis ZSN. A quantitative cross-sectional analysis of the melanin index in the skin of preterm newborns and its association with gestational age at birth. *Skin Res Technol*. 2020;26(3):356-361. doi:10.1111/srt.12810
21. Reis MAA , Romanelli RMC, Reis ZSN. Respiratory distress syndrome of the newborn and transient tachypnea of the newborn diagnosis V.2. *Protocols.io*. Published 2020 Jan 27. doi:10.17504/protocols.io.bbsninde
22. Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17(2):57-66. doi:10.1159/000076015
23. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23. doi:10.1159/000528914
24. Shukla VV, Eggleston B, Ambalavanan N, et al. Predictive Modeling for Perinatal Mortality in Resource-Limited Settings. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2026750. Published 2020 Nov 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.26750



25. Li Q, Xu L, Zhang L. The Role and Clinical Value of Optimized Fetal Main Pulmonary Artery Doppler Parameters in the Diagnosis and Prognosis Monitoring of Neonatal Respiratory Distress Syndrome [retracted in: *Comput Math Methods Med.* 2023 Sep 27;2023:9839013]. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:1682225. Published 2022 Aug 8. doi:10.1155/2022/1682225
26. Fawcett K. Preventing admission hypothermia in very low birth weight neonates. *Neonatal Netw.* 2014;33(3):143-149. doi:10.1891/0730-0832.33.3.143
27. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev.* 2014;35(10):417-429. doi:10.1542/pir.35-10-417
28. Han T, Jin XD, Yang JF, Tang Y. Clinical Analysis of Fetal Lung Development Index and Pregnancy Outcome in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus with Satisfactory Blood Glucose Control. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022;2022:5777804. Published 2022 Sep 19. doi:10.1155/2022/5777804
29. Dusingizimana T, Ramilan T, Weber JL, et al. Predictors for achieving adequate antenatal care visits during pregnancy: a cross-sectional study in rural Northwest Rwanda. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):69. Published 2023 Jan 26. doi:10.1186/s12884-023-05384-0
30. Cavallin F, Contin A, Alfeu N, et al. Prognostic role of TOPS in ambulance-transferred neonates in a low-resource setting: a retrospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):726. Published 2022 Sep 23. doi:10.1186/s12884-022-05060-9

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para abordar o desenvolvimento da tecnologia inovadora, foi realizado um estudo multidisciplinar integrando a Medicina, Física e Computação, o que gerou um ambiente de pesquisa rico e promissor, mas também inerentemente complexo. Dentre os desafios enfrentados, estavam a criação de uma linguagem comum a todas as áreas de conhecimento, a integração de diferentes métodos de pesquisa em um único estudo, e o gerenciamento, processamento e análise de maneira eficiente e precisa de um grande volume de dados de várias fontes, como imagens médicas, dados físicos e informações computacionais. A colaboração interdisciplinar foi essencial para superar os desafios da saúde e da tecnologia contemporâneas.

Os dispositivos médicos desempenham um papel importante na prática da medicina, contribuindo para a melhoria da qualidade e eficácia dos cuidados de saúde. Entretanto, existem alguns desafios quanto a definição dos resultados relevantes para ensaios clínicos em dispositivos médicos, em parte, devido à grande variação na complexidade e aplicação dos diferentes tipos de dispositivos, como produtos diagnósticos, de prevenção ou tratamento e cuidado de doenças (1). Além disso, a disseminação de tecnologia na área da saúde é desafiadora em países em desenvolvimento. Realizar um ensaio clínico no Brasil envolvendo uma nova tecnologia envolve diversos desafios, como um sistema regulatório de ensaios clínicos complexo e rigoroso, com aprovações de protocolos demoradas e burocráticas; disparidades regionais quanto a infraestrutura de pesquisa; diversidade étnica e a distribuição geográfica dos participantes pode afetar a representatividade dos estudos; variações regionais na assistência médica pode afetar a padronização do cuidado e a qualidade dos dados coletados; além da dificuldade em garantir financiamento adequado (2-5). Superar esses desafios demandou uma colaboração eficaz entre pesquisadores, patrocinadores, reguladores e instituições de saúde e, um planejamento de pesquisa cuidadoso.

A pandemia da COVID-19 também trouxe desafios significativos para a pesquisa clínica e a coleta de dados, pois a segurança dos participantes e da equipe de pesquisa se tornou uma prioridade máxima. Manter a pesquisa durante a pandemia exigiu uma abordagem cuidadosa e adaptativa, e dentre os desafios e estratégias para garantir a segurança de todos os envolvidos, foram o seguimento das diretrizes das autoridades de saúde e reguladoras, a interrupção temporária da coleta de dados, e o treinamento em medidas de prevenção da COVID-19 e acesso ao equipamento de proteção pessoal.

Outro desafio enfrentado pelos pesquisadores foi o cuidado com a qualidade da evidência científica dos resultados e a redução de viés. O problema do viés da indústria nos relatórios de resultados dos dispositivos médicos tem grande relevância, sendo essenciais o embasamento científico e a transparência (1). O protótipo do dispositivo estudado foi construído pela UFMG, em laboratórios universitários por físico, engenheiro elétrico e técnicos de informática, com apoio de empresa contratada. Seu desenvolvimento seguiu a regulamentação nacional pertinente prevista na Resolução RDC N°10, de 20 de fevereiro de 2015 da ANVISA e, teve apoio direto desta, para liberar o uso do equipamento em protótipo para o estudo. A conquista de várias fontes de financiamento foi fator essencial para garantir a viabilidade da pesquisa. Os testes realizados com o dispositivo da presente pesquisa foram planejados e executados em conformidade com as Boas Práticas para Ensaios Clínicos Multicêntricos previstos no Documento da Américas 2005 da Organização Mundial de Saúde / Organização Pan-americana de Saúde. Para isso foram atendidos os requisitos e padrões internacionais de qualidade ética e científica para delinear, conduzir, registrar e relatar resultados de ensaios clínicos envolvendo seres humanos. Toda equipe realizou o curso de Boas Práticas Clínicas, treinamento para utilização do equipamento e abordagem segura e ética dos voluntários da pesquisa, normas da ISO14155:2020. Os centros colaboradores foram certificados, monitorados e apoiados pela coordenação do estudo na Faculdade de Medicina da UFMG, com suporte do Centro de Pesquisas Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, vinculado à Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) em Hospitais de Ensino. Além disso, para garantir dados confiáveis e para que a nova tecnologia fosse avaliada com a melhor evidência científica e imparcialidade, foi realizado um minucioso processo de conferência e validação dos dados. Um sistema duplo, em papel e eletrônico, revisado na íntegra por avaliador independente, permitiu auditoria quanto à confiabilidade e validade.

A realização desse projeto não teria sido possível sem o empenho, dedicação e colaboração de todos os envolvidos no estudo. O comprometimento e entusiasmo dos profissionais de saúde e dos alunos de iniciação científica desempenharam um papel fundamental na coleta de dados. O suporte tecnológico excepcional ao longo do projeto desempenhou um papel crítico na coleta e análise de dados garantindo eficiência e precisão à pesquisa. A equipe responsável pela calibração e manutenção dos equipamentos utilizados em nosso estudo garantiu as perfeitas condições de funcionamento, proporcionando resultados confiáveis. A pesquisa foi uma colaboração complexa e multifacetada que envolveu muitos esforços e habilidades diferentes. Cada um da equipe desempenhou um papel único e valioso nesse empreendimento. O sucesso

deste estudo foi um testemunho da capacidade da equipe de trabalhar juntos de forma eficaz, mesmo em face de desafios complexos.

Os resultados encontrados no estudo mostram a necessidade de se desenvolver ferramentas de apoio diagnóstico pós-natal para a SDR ao mesmo tempo em que aponta um ponto de partida para um potencial marcador de maturidade pulmonar. O estudo mostrou que radiografia torácica ainda é considerada uma ferramenta padrão para auxiliar no diagnóstico de SDR, no entanto a prática clínica tem evoluído ao longo dos anos e, uma abordagem baseada em evidências clínicas pode ser mais benéfica, especialmente quando se leva em consideração que a exposição à radiação é uma preocupação em recém-nascidos. A escassez de estudos dedicados a avaliar a relevância da radiografia torácica para a avaliação da SDR deixou incerto se o uso do exame se faz obrigatório para o diagnóstico e classificação da gravidade. Dessa forma, justifica-se a busca por uma ferramenta de apoio diagnóstico para SDR. Essa foi a primeira pesquisa realizada em recém-nascidos a evidenciar um importante fenômeno associativo entre maturidade cutânea e pulmonar, através de uma ferramenta tecnológica não-invasiva, acessível e de fácil manuseio. O equipamento optoeletrônico desenvolvido surge como um potencial marcador de maturidade pulmonar, fundamental nos cenários de nascimento sob risco de desenvolver SDR, para auxiliar na tomada de decisão clínica. Este estudo foi a primeira etapa para avaliar a capacidade da tecnologia em detectar a maturidade pulmonar. Para avaliar o potencial preditor de SDR do equipamento, foi desenvolvido outro estudo pela equipe de pesquisa, que encontra-se em fase final de publicação.

Extrapolando o potencial preditor de SDR para o âmbito da Fisioterapia respiratória neonatal, o equipamento tem potencial para auxiliar na prática clínica, especialmente nos casos de recém-nascidos sem deterioração do quadro respiratório ao nascer, no entanto sob o risco de piora ao longo das primeiras horas de vida, como os prematuros tardios. O teste da maturidade pulmonar pode vir a direcionar a monitorização mais rigorosa daqueles identificados como maior risco de desenvolver a SDR, antecipar as melhores práticas no manejo da síndrome como adequação de suporte ventilatório e tratamento com surfactante em tempo hábil.

Com relação a garantia de que os benefícios e danos da aplicação do dispositivo em ambientes do mundo real sejam semelhantes aos dados de ensaios clínicos existentes, a avaliação pré-comercialização e a aprovação de dispositivos médicos de alto e médio risco devem ser combinadas com a vigilância pós-comercialização contínua (1). Diante disso, um estudo pós-mercado está sendo planejado em cenário com poucos recursos tecnológicos, nas

regiões do Amazonas, Rio Grande do Norte, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais. O objetivo principal do estudo será analisar o impacto do dispositivo optoeletrônico em cenário real na morbidade respiratória e mortalidade infantil até os 6 meses de vida, além da usabilidade do equipamento e seu possível impacto na tomada de decisão no cuidado ao recém-nascido.

#### 6.1. REFERÊNCIAS

- 1 NEUGEBAUER, E. A. M. et al. Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. **Trials**, v. 18, n. 1, p. 427, Sep 13 2017. ISSN 1745-6215.
- 2 HOWITT, P. et al. Technologies for global health. **Lancet**, v. 380, n. 9840, p. 507-35, Aug 4 2012. ISSN 0140-6736.
- 3 BOLTON, W. S. et al. Disseminating technology in global surgery. **Br J Surg**, v. 106, n. 2, p. e34-e43, Jan 2019. ISSN 0007-1323.
- 4 NÚÑEZ-NÚÑEZ, M. et al. Assessing the Integrity of Clinical Trials Included in Evidence Syntheses. **Int J Environ Res Public Health**, v. 20, n. 12, Jun 15 2023. ISSN 1661-7827 (Print) 1660-4601.
- 5 GOUY, C. M. L.; PORTO, T. F.; PENIDO, C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. ISSN 3.

## 7. ANEXOS

### 7.1. ANEXO 1. Comprovante de submissão do artigo de revisão sistemática à revista Global Health Action.

29/10/2023, 18:40

Gmail - Submission received for Global Health Action (Submission ID: 231949186)



Gabriela Neves &lt;neves.gabriela87@gmail.com&gt;

#### Submission received for Global Health Action (Submission ID: 231949186)

1 message

**ZGHA-peerreview@journals.tandf.co.uk** <ZGHA-peerreview@journals.tandf.co.uk>  
To: neves.gabriela87@gmail.com

29 October 2023 at 17:23



**Taylor & Francis**  
Taylor & Francis Group

Dear Gabriela Silveira Neves,

Thank you for your submission.

Submission ID	<b>231949186</b>
Manuscript Title	<b>The role of chest X-ray in the diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: a systematic review</b>
Journal	<b>Global Health Action</b>
Article Publishing Charge (APC)	<b>USD \$2630.00 (plus VAT or other local taxes where applicable in your country)</b>

*\*APC only payable if your article is accepted*

If you made the submission, you can check its progress and make any requested revisions on the **Author Portal**.

Thank you for submitting your work to our journal.  
If you have any queries, please get in touch with [ZGHA-peerreview@journals.tandf.co.uk](mailto:ZGHA-peerreview@journals.tandf.co.uk).

For any queries relating to your APC, please get in touch with [APC@tandf.co.uk](mailto:APC@tandf.co.uk)

Kind Regards,  
Global Health Action Editorial Office

Taylor & Francis is a trading name of Informa UK Limited, registered in England under no. 1072954.  
Registered office: 5 Howick Place, London, SW1P 1W.

## 7.2. ANEXO 2. Registro do estudo na Plataforma Brasil

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Detecção da prematuridade através da interação entre a luz e a pele neonatal: a validação do Premie-Teste

**Pesquisador:** ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS

**Área Temática:** Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

**Versão:** 2

**CAAE:** 81347817.6.1001.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Ministério da Saúde

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.614.156

**Apresentação do Projeto:**

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1032290.pdf, de 25/11/2017).

**INTRODUÇÃO**

Em cenários de parto, profissionais de saúde precisam tomar decisões oportunas para prover cuidado e proteção neonatal. O principal indicador de prognóstico e direcionador da extensão deste cuidado é a duração da gravidez<sup>1</sup>. Para ajuizar a viabilidade do recém-nascido e atendê-lo em suas necessidades, a detecção da prematuridade é fator crítico. Prematuridade é o nascimento que ocorre antes do esperado, ou seja, antes de 37 semanas de gravidez<sup>8</sup>. Cuidados nas primeiras horas de vida como manutenção rigorosa da temperatura, suporte respiratório ou o encaminhamento para um hospital que possua unidade de tratamento intensivo neonatal são deliberações importantes neste contexto. A utilização de tecnologias diferenciadas para o prematuro, como o uso de oxigênio na reanimação neonatal, pode ser prejudicada quando a idade gestacional é desconhecida ou imprecisa, afetando os resultados perinatais<sup>8</sup>. Neste caso, a criança que nasceu pequena, com baixo peso, pode perder a oportunidade de uma assistência adequada, com prejuízos para sua saúde<sup>9</sup>. Sem assistência oportuna, a abordagem precoce da síndrome da angústia respiratória, principal causa de morte dos recém-nascidos prematuros, pode ser

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-049

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

negligenciada<sup>10, 11</sup>. Além disso, a impossibilidade de se atender adequadamente as necessidades da criança que nasceu prematuramente compromete seu potencial de vida saudável na infância e em longo prazo<sup>10, 12</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde, 15 milhões de recém-nascidos prematuros nascem no mundo a cada ano e cerca de 1 milhão morre devido a complicações da prematuridade, a principal causa de morte e de comprometimento neurológico na infância no mundo no primeiro ano de vida<sup>13</sup>. A maioria destas vidas poderia ser salva a partir da pronta identificação do prematuro ao nascer, seguida do provimento de cuidados adequados, mas os métodos atuais de datação da gravidez continuam sendo um desafio não resolvido, devido a baixa acessibilidade e do alto custo do ultrassom obstétrico no período anteparto. No Brasil, estima-se que 55,5% das gestações não possuam cronologia bem determinada, com base em ultrassonografia realizada antes de 20 semanas de gestação, uma realidade que pode de fato afetar os cuidados neonatais<sup>2, 14</sup>. O país tem cerca de 3 milhões de nascimentos ao ano e a taxa de prematuridade estimada está estimada em 11,3%<sup>2, 14</sup>. A cada ano, perto de 345 mil crianças nascem muito cedo no Brasil<sup>15</sup>, sendo a principal causa de morte até os cinco anos de vida<sup>16, 17</sup>. As crianças que sobrevivem às complicações clínicas apresentam mais risco de alterações no neurodesenvolvimento e de eventos crônicos na vida adulta como hipertensão, diabetes, dislipidemias e obesidade<sup>15</sup>. O enfrentamento destas questões faz parte das políticas públicas para saúde da população brasileira, <sup>18</sup> sendo de extrema importância dada sua ocorrência crescente<sup>19</sup>. A Pesquisa “Nascer no Brasil” apontou a prematuridade extrema (IDADE GESTACIONAL < 32 semanas) e a condição de muito baixo peso ao nascer (peso < 1.500 g) como responsáveis por 60,2% e 59,6% dos óbitos neonatais, respectivamente<sup>9</sup>. Ainda, nesse estudo, 23,3% das mães tiveram pré-natal inadequado com um risco de morte neonatal quatro vezes maior em relação às que tiveram atenção adequada. Convivemos com cenários de parto bastante diversos, quanto aos recursos humanos e tecnológicos na rede de atenção do SUS, seja no pré-natal ou no parto. Faz-se necessário o investimento em novas tecnologias, mais acessíveis e democráticas que as vigentes, entre elas a da estimativa da cronologia gestacional por abordagens alternativas aos ultrassom antenatal e escores pós-natais. Acredita-se que a determinação da IDADE GESTACIONAL com maior acurácia possa afetar positivamente os resultados perinatais<sup>20</sup>. Além disto, na ausência de cronologia confiável, a detecção de alterações nutricionais desenvolvidas na vida intrauterina fica comprometida, impossibilitando ajustes indispensáveis nas curvas de crescimento infantil<sup>21</sup>. Isso ocorre porque é a cronologia da gravidez que permite a classificação do estado nutricional da criança, auxiliando no diagnóstico do crescimento intrauterino restrito e da macrossomia, assim como no seguimento do crescimento e

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

desenvolvimento infantil<sup>22</sup>. A presente abordagem aqui apresentada oferece uma resposta para apoiar um grande problema de saúde não apenas nacional, mas de proporções globais: a qualidade dos cuidados prestados no nascimento e no período neonatal, enfrentando-se a dúvida ou desconhecimento da cronologia da gestação. O processo de desenvolvimento da tecnologia do “Preemie Teste” iniciou-se em 2014, quando as relações entre as propriedades biofísicas da pele neonatal e a cronologia da gravidez foram hipotetizadas. Identificou-se o desafio global de inovar a estimativa da idade gestacional por uma abordagem de maior acurácia e mais acessível que o exame neonatal. Tal proposta foi contemplada na 14ª Rodada do Grand Challenges Explorations, na linha Saving Brains /Gestational Age. O aporte de financiamento para esse estudo, até o momento, envolveu US\$150.000,00 – originada da Fundação Bill & Melinda Gates e um auxílio complementar Fapemig de US\$50.000,00. Além disto, bolsas de mestrado, pesquisador visitante, apoio técnico foram captadas em Editais específicos. O desenvolvimento da tecnologia compreendeu a etapa de planejamento, pesquisa de bancada e prova de conceito em seres humanos. Os resultados de factibilidade demonstraram que a pele de um recém-nascido responde à luz de forma diferente, em função de sua maturidade<sup>3, 23, 24</sup>. A etapa Pivotal, que justifica o presente estudo científico, compreenderá um estudo clínico em hospitais de referência para gestação de alto risco no país. A proposta é validar a tecnologia com um número maior de recém-nascidos e por outros profissionais de saúde. Como estratégia para acelerar a escalabilidade a proposta busca também atender os requisitos das agências regulatórias para dispositivos médicos, em especial os da ANVISA. 1. O desafio da estimativa da cronologia gestacional e seu impacto no cuidado neonatal<sup>1,1</sup>. 1. O padrão-ouro para cronologia da gravidez, no período antenatal. O padrão-referência para determinação da idade gestacional (IGR) é a avaliação precoce do tamanho cabeça-nádega do embrião, através do ultrassom obstétrico, que estabelece ou confirma o número de semanas de gestação durante o primeiro trimestre da gravidez<sup>1, 25</sup>. Mas o acesso a esta tecnologia encontra grandes barreiras não só no Brasil<sup>2</sup>, como em outros países de média ou baixa rendas<sup>2, 20</sup>. As desigualdades no acesso às soluções de alta complexidade tecnológica como a ultrassonografia permanecem na agenda mundial como problema a ser resolvido. Além disto, o exame de datação de maior precisão só será possível nos casos em que a captação precoce para o pré-natal foi possível. Também é necessário que o exame seja solicitado oportunamente e executado por profissional médico treinado. Talvez por isso a maioria dos nascimentos em nosso país aconteçam sem que se saiba qual foi a duração da gravidez<sup>2</sup>. Na Tabela 1, o momento da realização do exame de ultrassom na gravidez e a discrepância com a cronologia clínica, deixa claro que há uma janela de oportunidade para ajustes na idade

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

gestacional no início da gestação<sup>1</sup>, 25. 1.1. Estimativas pós-natais, suas limitações E DESAFIOS. Após o nascimento, outros parâmetros são usados para estimar a idade gestacional, com foco na identificação de neonatos prematuros, malnutridos ou supernutridos<sup>26</sup>. Valores de antropometria<sup>27</sup> como peso ao nascer, comprimento, tamanho do pé<sup>28</sup> são possibilidades limitadas devido à sua imprecisão para datar a gravidez<sup>29</sup>. Os escores de maturidade neonatal, como o New Ballard e Dubovitz demandam pediatra experiente e mesmo assim estima-se a idade ao nascer com um erro entre duas a três semanas<sup>26</sup>. Recémnascidos pré-termos extremos, que nasceram com idade abaixo de 32 semanas, podem apresentar com mais frequência problemas de adaptação à vida extrauterina nas primeiras semanas de vida<sup>16</sup>. A Síndrome da Angústia Respiratória do neonato é a complicação mais grave da prematuridade, responsável complicações, elevado custo e sequelas e que mais leva à morte<sup>30</sup>. Quando os sintomas aparecem, geralmente algumas horas após o nascimento, pode ser tarde demais para prevenir as complicações graves<sup>30</sup>. Outras limitações funcionais do prematuro são relativas à situação nutricional e sua capacidade de alimentação<sup>16</sup>. Fundamentos da tecnologia desenvolvida. A análise da embriologia e desenvolvimento da pele humana, o conhecimento das propriedades óticas e suas modificações progressivas ao longo da gravidez, fundamentaram o desenvolvimento de uma nova metodologia de datação. 1.1. A pele como um marcador da cronologia da gestação. Os tecidos do corpo gradualmente passam por mudanças ao longo da vida e na pele tais alterações são facilmente perceptíveis<sup>31</sup>, 32. Mas é durante a vida intrauterina que o desenvolvimento da pele em camadas se dá de forma acelerada, em um fluxo contínuo, diretamente relacionado à idade gestacional<sup>33</sup>. Ao nascer, a pele de um neonato prematuro é mais fina e gelatinosa que a dos nascidos a termo. Ela também possui fina camada de estrato córneo, e menor barreira contra agentes externos<sup>34</sup>. Isso explica em parte os riscos à sua sobrevivência, associados à perda de água por evaporação, descontrole térmico e variações no peso corporal<sup>35</sup>. A pele é anatomicamente madura ao nascer, constituída pelas mesmas cinco camadas identificadas no adulto. No entanto, sua capacidade funcional continuará a ser adquirida no primeiro ano de vida<sup>33</sup>. A expressão das queratinas na epiderme é potencialmente capaz de inferir fases evolutivas do desenvolvimento intrauterino da pele humana<sup>36</sup>. Características estruturais da epiderme permitem identificar períodos com graus de maturidade progressivos. Ersch et al., 1999, relataram padrões de fácil reconhecimento à histologia, e insensíveis aos artefatos de preparação de lâminas, preditivos da idade gestacional com 97% de acurácia<sup>37</sup>. Esta avaliação, no entanto, é invasiva e baseada em cortes histológicos provenientes de necropsias. 1.2. As propriedades óticas da pele humana. A pele interage com a luz, sendo capaz de absorver e espalhar fótons emitidos por dispositivos ópticos<sup>38</sup>. Variações no

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

espalhamento<sup>39,40</sup> da luz pela pele podem ser respostas associadas às alterações nas concentrações de colágeno, melanina, hemoglobina, queratina e possivelmente, caroteno e bilirrubina,<sup>41</sup> além da alteração no índice de refração associado à cada camada<sup>42</sup> O uso de teorias de transferência radioativa, que ajudam a entender como a matéria e a radiação interagem, podendo ser aplicada aos modelos ópticos para cada camada da pele, resultando na detecção quantitativa de componentes responsivos a luz de interesse médico <sup>43</sup>. Uma das vantagens advindas da pesquisa interdisciplinar e translacional é a utilização de conceitos da Física aplicada às Ciências da Saúde. Modelos da interação luz/matéria podem ser desenvolvidos para fotomedicina a partir da abordagem não invasiva da interação dos tecidos humanos com a luz<sup>38</sup>. O desenvolvimento de métodos que utilizam a luz para diagnóstico e tratamento em seres humanos tem sido estimulado pelo estudo das propriedades biofísicas de tecidos biológicos<sup>40</sup>. Abordagens não invasivas baseadas em equipamentos optoeletrônicos têm se mostrado eficientes para caracterização da pele, de forma adicional ou em substituição a biopsia e estudo histológico<sup>44</sup>. Algumas aplicações já incorporadas à prática clínica são os oxímetros<sup>45</sup> de pulso, o bilirrubinômetro<sup>46</sup> e o termômetro infravermelho<sup>47</sup>. 1.1.1. A estimativa da idade gestacional neonatal a partir da interação da pele com a luz Os experimentos in vitro associados à proposição de modelos para o fenômeno do espalhamento da luz na pele, fundamentaram o desenvolvimento tecnológico. Um novo dispositivo ótico capaz de emitir, receber e processar a resposta da pele neonatal à luz foi proposto e um protótipo foi desenvolvido. 1.1.1.1. A fotometria da pele neonatal avaliada por um dispositivo optoeletrônico. Um protótipo de dispositivo optoeletrônico não invasivo, portátil e de baixo custo foi desenvolvido para medir o espalhamento da pele neonatal à luz, em função de diferentes espessuras da pele e composição do tecido ao longo da IG. O dispositivo foi construído em laboratórios universitários por físico, engenheiro elétrico e técnicos de informática, composto por sensor, microcontrolador e fonte de alimentação. O sensor possui três pares de LED emissores de luz azul, verde e vermelho em comprimentos de onda de 470 nm, 575 nm e 630 nm Todo desenvolvimento da tecnologia, embarcada no dispositivo, teve como premissas os seguintes requisitos: • Abordagem não invasiva e com máxima biossegurança para avaliar recém-nascidos a partir de 500g de peso ao nascer, em cenários de nascimento, incubadoras, berço aquecido, unidade de tratamento intensivo neonatal ou alojamento canguru. • Acurácia elevada na predição da idade gestacional melhor que a datação clínica e os escores pós-natias. • Precisão na medida, com menor erro intraexame e interobservador, de forma a reduzir a influência do operador. • Automação do resultado de saída do dispositivo, para que seja compatível também com o uso por profissionais não especialistas em neonatologia ou sem

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

treinamento específico. • Alta relação custo-efetividade, com foco em cenários de baixa renda ou sem acesso à tecnologia de alto custo. • Dispositivo portátil, leve, desinfetável e de fácil manuseio. • Teste com resposta imediata, a ser realizado em locais do corpo de mais fácil acesso possível, como a região plantar do pé ou antebraço da criança, mesmo que monitorada com outros equipamentos e acessos invasivos. A nova metodologia e o dispositivo foram patenteados sob número BR1020160256020, em nome da Universidade Federal de Minas Gerais, FAPEMIG e seus inventores. 4.3.3.2. A prova de conceito em crianças recém-nascidas. Em um estudo transversal avaliou-se a reflectância da pele de 115 neonatos selecionados entre 24,1 a 41,8 semanas de gestação, nas primeiras 48 horas de vida. O ultrassom do primeiro trimestre foi a referência para a idade gestacional (IGR), padrão-ouro na atualidade para cronologia da gestação<sup>1</sup>. A avaliação do recém-nascido ocorreu duas vezes durante as primeiras 48 horas após o parto. Modelos de análise de regressão univariada e multivariada foram empregados para prever a idade, combinando a reflectância da pele com as variáveis clínicas de fácil obtenção em cenários de nascimento. As variáveis de melhor performance combinadas para prever a IGR foram a reflectância da pele em comprimentos de onda de 630 nm e 470 nm em combinação com peso ao nascimento, fototerapia e ajustadas para incluir a permanência da incubadora e sexo ( $R^2 = 0,828$ ,  $P < 0,001$ ). Os valores previstos para a idade, em relação aos estimados por ultrassom obstétrico tiveram correlação  $R = 0,91$ ,  $P < 0,001$ . Em 95% das ocasiões, a idade gestacional calculada não diferiu mais do que 11,4 dias em relação à IGR.

#### HIPÓTESE

Postulamos que a idade gestacional de um recém-nascido possa ser estimada a partir de suas propriedades fotobiológica, em conjunto com outras, a que denominamos de Preemie-Teste<sup>3</sup>. A hipótese de pesquisa a ser testada é a da equivalência, ou seja, pretende-se mostrar que o Preemie-Teste (T), realizado com um novo dispositivo optoeletrônico, pode inferir a idade gestacional com confiabilidade equivalente à da metodologia antenatal corrente para tal estimativa (C) na ausência do padrão de referência<sup>1</sup>, 25. A medida de efeito (M) pretendida é de 10%.  $H_0: |C - T| \geq M$   $H_a: |C - T| < M$ .

#### METODOLOGIA

Desenho do estudo: ensaio clínico multicêntrico pivotal, com padrão de referência e cegamento. Busca-se alcançar nível 1 de evidência científica<sup>6</sup> para validar um novo teste de diagnóstico, embarcado em um dispositivo que fará Preemie-Teste. Cenário: O cenário é o ambiente hospitalar,

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-049  
UF: DF Município: BRASÍLIA  
Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conepe@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

em centros de referência para gestações de alto risco. O teste será realizado a partir do nascimento, até 24 horas de vida. Para prover a representatividade de cenários de parto, de cuidados neonatais e da diversidade de recém-nascidos, serão escolhidos centros de referência para atendimento de gestações de alto risco<sup>51</sup>. Os critérios de escolha dos centros colaboradores serão: • Ocorrência de pelo menos 2000 partos / ano. • Taxa de prematuridade de pelo menos 15%, na expectativa de que 45% deles terão idade gestacional baseada em US de referência<sup>2</sup> (pelo menos 169 prematuros/ano).

**DESFECHO PRIMÁRIO:**

1. Idade gestacional calculada ao nascimento, em semanas.

**DESFECHOS SECUNDÁRIOS:**

A) diagnóstico da prematuridade em faixas de interesse clínico: • - Subgrupo 1 (termo): 37 semanas ou mais (erro de  $\pm 7$  dias) • - Subgrupo 2 (moderado a pre-termo tardio): 32 a 36 semanas e 6 dias (erro de  $\pm 4$  dias) • - Subgrupo 3 (extremo e muito prematuro): 24 a 32 semanas (erro de  $\pm 3$  dias).

B) Melhora no modelo multivariado de predição da idade gestacional (IGR) já desenvolvido na fase de prova de conceito.

C) Confiabilidade da medida realizada pelo dispositivo.

D) Usabilidade do dispositivo.

E) Eventos adversos relacionados ao uso do dispositivo.

Cálculo da amostra para o desfecho primário: o tamanho da amostra foi calculado com objetivo de se avaliar o efeito de uma nova intervenção, sob a hipótese bicaudal de equivalência<sup>53</sup>. Admitindo-se um efeito tamanho de 10% e ajustando-se o teste de hipóteses para um poder de 80% e nível de confiança de 95%, empregou-se a fórmula para comparação entre duas médias pareadas, Software GPower<sup>54</sup>. O tamanho da amostra foi estimado em 787 sujeitos.

1. Os critérios de elegibilidade serão verificados e os pais convidados para participação voluntária. Caso concordem o caso é considerado recrutado.

2. Para garantir que a amostra contenha número de casos suficiente de prematuros para suportar a modelagem de predição da idade gestacional, a estratégia de partição da amostra será utilizada, como sugerido por Wilson et al. 2016<sup>55</sup> e empregado por Wilson et al. 2017<sup>56</sup>. Utilizaremos estratificação

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

em três subgrupos cronológicos, segundo classificação de referência da OMS57, na proporção 3:2:1.

a. Neonatos a termo (3): 392 recém-nascidos com idade ou igual a 37 semanas, calculada pelo padrão de referência1, 25.

b. Neonatos prematuros moderados a tardio (2): 263 recém-nascidos com idade gestacional maior ou igual a 32 semanas e menor do que 37 semanas, calculada pelo padrão de referência1, 25.

c. Neonatos muito prematuros e extremos prematuros (1): 132 recém-nascidos com idade gestacional de nascimento maior ou igual a 24 semanas e menor que 32 semanas, calculada pelo padrão de referência1, 25.

3. As repetibilidades interobservador do Preemie-Teste serão avaliadas, em um subgrupo de 70 crianças. A intervenção, o Preemie-Teste: trata-se da medição não invasiva da resposta de pele do neonato à luz emitida por um EMA, objeto da validação pivotal. O EMA, segundo critérios da ANVISA, é considerado Classe II, médio risco59. Para realizar o Preemie-Teste, um pequeno sensor toca a pele do recém-nascido por alguns segundos e emite luz a partir de seis LEDs (Figura 6). A luz interage com a pele sendo espalhada e o retorno da luz em direção ao sensor é processado por uma unidade de controle e armazenado para análise. O valor registrado não será visível para o examinador.

O teste será realizado na pele sobre a porção posterior da região plantar do pé (Figura 7). Três medidas consecutivas serão realizadas e armazenadas no processador do dispositivo. Em relação aos cuidados, o teste é realizado segurando-se com delicadeza o pé do recém-nascido, de forma a reduzir.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

o Recém-nascido vivo.

o Ter idade gestacional calculada por ultrassonografia antes de 14 semanas de gravidez (IGR)1, 25.

o Ter outros referenciais antenatais para estimativa da idade gestacional: data da última menstruação confiável52 e ultrassom obstétrico realizado

após 14 semanas gestacionais (IGT).

o Ausência de malformações ou condições que comprometam a estrutura da pele: anidrâmnio, hidropisia fetal, genodermatoses, corioamnionite.

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-049

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conepe@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO(S) PRIMÁRIO(S)**

Validar o modelo fotobiológico da pele, o Preemie-teste, na estimativa da idade gestacional ao nascer.

**OBJETIVO(S) SECUNDÁRIO(S)**

1. Verificar a concordância entre a idade gestacional estimada pelo Preemie-Teste, em relação à calculada pela data da última menstruação e ultrassom.
2. Aprimorar o modelo de predição da idade gestacional ao nascer, baseado na resposta fotobiológica da pele, em relação ao padrão-referência de estimativa da cronologia da gravidez.
3. Verificar a acurácia do exame Preemie-Teste em reconhecer o neonato prematuro, em faixas de maturidade de interesse clínico.
4. Prover estudo caso-controle, aninhado na coorte, para avaliar o potencial do modelo fotobiológico da pele neonatal para prever as complicações respiratórias associadas à prematuridade.
5. Atender os requisitos da ANVISA para validação de um novo Equipamento Médico Assistencial, qualificando-o para sua utilização na prática clínica.
6. Avaliar a usabilidade do novo Equipamento Médico Assistencial, de forma a oferecer um produto de fácil utilização e adequado aos profissionais que atuam no cenário do nascimento e de cuidados neonatais.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS**

Os riscos potenciais para os recém-nascidos são oscilações de temperatura corporal pela exposição do pé, especialmente em incubadoras por perda de calor para o ambiente. A circulação de agentes contaminantes entre pacientes internados, caso não sejam respeitadas as normas de higiene e anti-sepsia é também um risco reconhecido para exames através de equipamentos. A elevação do nível de estresse do paciente internado em decorrência de exames também é possível. Para mitigar tais risco o recém-nascidos serão abordados por profissional de saúde capacitado com todos os cuidados necessários para preservação da sua luminosidade e para redução de riscos de infecção, com mínima manipulação. Especialmente os prematuros extremos, no interior de incubadora, terão a abordagem acordada com o pediatra ou enfermeiro responsáveis, com cuidados rigorosos de mínima movimentação e tempo de exposição à luz, focada apenas no local

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

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

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 2.578.643 emitido pela Conep em 04/04/2018:

1. Quanto ao documento intitulado "Projeto\_det.pdf", datado de 25/11/2017:

a. Solicitam-se esclarecimentos quanto ao responsável pelo patrocínio do estudo, se ele será patrocinado pelo pesquisador responsável ou não. Caso o patrocínio tenha outra fonte que não o pesquisador, será necessário adequar os documentos para constar o nome e os dados da pessoa jurídica/física responsável pelo patrocínio, além de se apresentar nova Folha de Rosto. Salienta-se ainda a necessidade de discriminar no orçamento os materiais permanentes e de custeio, além daqueles previstos na Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.e.

RESPOSTA: constam na Página 22 do documento PROJETO\_DET, no item CUSTOS E CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO DO ESTUDO MULTICÊNTRICO, que o estudo tem financiamento do Ministério da Saúde – Fundo Nacional de Saúde. Portanto o aporte financeiro não é individual (pesquisador responsável). Para comprovar o patrocinador, a Declaração do Patrocinador (FNS.pdf) já faz parte dos documentos da proposta, sendo que foi incluída na Plataforma Brasil no dia 24/11/2017.

VIDE FIGURA 1 DA CARTA RESPOSTA (AoCONEP.docx).

O patrocínio tem outra fonte que não o pesquisador, como informado acima e declarado no Projeto: Fundo Nacional de Saúde – Ministério da Saúde. No documento PROJETO\_DET.pdf os custos estão discriminados, em conformidade ao orçamento detalhado, validado pelo patrocinador em FNS.pdf. Sendo assim, não há necessidade de adequar a Folha de Rosto, que já discrimina corretamente:

- Pesquisador Principal: Zilma Silveira Nogueira Reis
- Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG (Diretor da Faculdade: Tarciso Afonso Nunes)
- Patrocinador Principal: Ministério da Saúde

Em relação à Norma Operacional CNS 001 de 2013, item 3.3e, transcrita a seguir: Orçamento financeiro: detalhar os recursos, fontes e destinação; forma e valor da remuneração do pesquisador; apresentar em moeda nacional ou, quando em moeda estrangeira, com o valor do câmbio oficial em Real, obtido no período da proposição da pesquisa; apresentar previsão de ressarcimento de despesas do participante e seus 9/14 acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação e compensação material nos casos ressaltados no item II.10 da

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br



COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

de exame, o pé. A desinfecção do EMA será realizada com álcool etílico 68° e 72%60, antes de tocar a criança, assim como o profissional de saúde seguirá as normas vigentes de segurança do paciente e todas as recomendações institucionais do centro colaborador. Estima-se que o tempo total de avaliação neonatal seja de até 5 minutos.

**BENEFÍCIOS**

Fazemos as seguintes considerações sobre o potencial dos resultados alcançados para o desafio da determinação da idade gestacional: • A disponibilidade de uma informação de idade gestacional confiável é um pré-requisito para decisões imediatas ao nascer, identificação da prematuridade e dos distúrbios de crescimento fetal<sup>50</sup>. • O exame de ultrassom obstétrico é tecnologia de alto custo não acessível ou suficiente para datação da gravidez, especialmente em países com recursos restritos com sistemas de saúde frágeis. • O espalhamento da luz pela pele, processado a partir do dispositivo proposto, pode ser uma solução acessível, mas a abordagem precisa de um estudo multicêntrico ou em cenários diferentes. • No futuro, o dispositivo poderá ser usado, com instruções básicas para os cuidadores, em locais de parto, unidades neonatais, ambulância ou em casa, sem necessidade de conhecimentos prévios específicos como os exigidos pelo ultrassom obstétrico ou para realizar os escores de maturidade neonatal. • A principal limitação dos resultados atuais é que a análise teve foco específico para a população de neonatos prematuros (70% de incidência). Será preciso ainda verificar a performance do Preemie-Teste em um espectro mais amplo de neonatos, com incidência de prematuridade próxima à da população real, 10 a 20%.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

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

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

Resolução do CNS 466/12;

Quanto ao item material permanente: conforme se vê no Quadro transcrito do documento PROJETO\_DET e no documento do patrocinador (anexo denominado FNS.pdf), os materiais permanentes são: Impressora 3 D para prototipagem, computadores, tablets. Acrescentamos os quantitativos no projeto detalhado, versão 2: uma Impressora 3 D para prototipagem; dois computadores; 21 tablets.

Esclarecemos que o valor das bolsas dos pesquisadores já está discriminado, em Reais no documento PROJETO\_DET.pdf e em FNS.pdf. Não há previsão de ressarcimentos de despesa de participantes ou acompanhantes, visto que não serão remunerados e não se deslocarão para participar do estudo.

VIDE FIGURA 2 DA CARTA RESPOSTA (AoCONEP.docx).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

b. O cronograma do estudo não está adequado, pois informa que ele já teria iniciado. Sendo assim, solicitase esclarecimento e, caso necessário, adequação do cronograma com relação à data de início do estudo, dado que este ainda se encontra em análise no Sistema CEP/Conep até a presente data. Ressalta-se ainda a necessidade de adequação do cronograma de forma a descrever a duração das diferentes etapas da pesquisa, com compromisso explícito do pesquisador de que o estudo será iniciado somente a partir da aprovação pelo Sistema CEP/Conep (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f).

RESPOSTA: O documento PROJETO\_DET não apresenta data de início, apenas a duração das etapas, uma vez que elas só terão início a partir da aprovação do estudo. Cronograma encontra-se na página 23 e foi recortado (Figura 3).

VIDE FIGURA 3 DA CARTA RESPOSTA (AoCONEP.docx).

Já no formulário da Plataforma Brasil, os itens já iniciados em 01/12/2017 são apenas a fabricação do protótipo de dispositivo e os testes realizados em bancada. Os outros itens que tiveram início em 2017 são: tramitação da documentação do projeto junto ao CONEP, Anvisa, Registro de ensaio clínico.

Esclarecemos que A COLETA DE DADOS E EXAMES EM SERES HUMANOS, da pele neonatal (item 1 do cronograma), ESTÁ PREVISTA PARA INÍCIO EM 01/07/2018. Isso só ocorrerá se todo o processo de aprovação estiver concluído. Para isso, acrescentamos o Termo de Compromisso do Pesquisador entre os documentos anexados na Plataforma Brasil, especificando que o primeiro exame em seres humanos só terá início após aprovação pelo sistema CEP/CONEP.

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

VIDE FIGURA 4 DA CARTA RESPOSTA (AoCONEP.docx).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

c. Por se tratar de equipamento ou dispositivo terapêutico novo ou não registrado no país, solicita-se que seja inserido na Plataforma Brasil o manual do equipamento para a devida apreciação ética (Resolução CNS nº 466 de 2012, item III.2.a).

RESPOSTA: Esclarecemos ao CONEP que NÃO SE TRATA DE UM DISPOSITIVO TERAPÊUTICO NOVO. Trata-se de um protótipo de um dispositivo DE DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO, QUE ESTÁ SENDO DESENVOLVIDO no Brasil. O propósito deste Ensaio Clínico é validar um protótipo de dispositivo, fase denominada pela ANVISA de pivotal. Portanto como não é um equipamento, não existe manual. Para evitar confusão neste entendimento, mudamos a palavra dispositivo para "PROTÓTIPO DE DISPOSITIVO" em todo documento PROJETO\_DET e na Plataforma Brasil. Ressalta-se que a CONEP já autorizou previamente a utilização deste mesmo protótipo de dispositivo no estudo prévio CAAE 49798915.2.3001.5132.

Consta nas páginas 16 e 17 do documento PROJETO\_DET a descrição da intervenção de natureza NÃO-INVASIVA, DIAGNÓSTICA E EXPERIMENTAL, que tem por objetivo DIAGNOSTICAR a prematuridade. Para o planejamento e execução do estudo seguiremos todas as recomendações da RDC 10/2015 da ANVISA. Após aprovação ética faremos a submissão do Dossiê de investigação clínica de dispositivo médico (DICD) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico. Para o futuro registro na ANVISA, após o final deste Estudo Pivotal, seguiremos as recomendações desta agência para a elaboração do manual (referencia bibliográfica número 5 de PROJETO\_DET).

VIDE FIGURA 5 DA CARTA RESPOSTA (AoCONEP.docx).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido "TCLE\_MUlticentrico.pdf", postado na Plataforma Brasil em 25/11/2017, seguem as seguintes considerações:

a. O TCLE não apresenta a numeração nas páginas. Com o objetivo de garantir a integridade do documento, solicita-se que sejam inseridos os números de cada página, bem com a quantidade total delas, como por exemplo: "1 de X" e assim sucessivamente até a página "X de X".

RESPOSTA: As páginas do TCLE foram devidamente numeradas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-049  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

b. Solicita-se que conste neste documento informação de que o TCLE será elaborado em duas VIAS, que deverão ser assinadas ao final pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s). Salieta-se que os campos de assinatura de ambos deverão estar na mesma página.

RESPOSTA: acrescentamos a frase:

ESTE TERMO DE CONSENTIMENTO ESTÁ ELABORADO EM DUAS VIAS IGUAIS. AMBAS DEVEM SER ASSINADAS POR VOCÊ, PELO PAI DA CRIANÇA E PELO PESQUISADOR. UMA via FICARÁ com o participante e a outra com o pesquisador.

Os campos de assinatura encontram-se na mesma página.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

c. Cabe lembrar que, segundo a Resolução CNS nº 466 de 2012, toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variadas. No item II.22, da Resolução CNS nº 466 de 2012, define-se riscos da pesquisa como a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente. Diante do exposto, solicita-se que constem no TCLE os potenciais riscos e desconfortos que o estudo possa acarretar ao participante de pesquisa.

RESPOSTA: acrescentamos ou ajustamos parágrafos relativos aos riscos da pesquisa, marcados em vermelho e apresentados a seguir:

Convidamos você e seu bebê para participar deste estudo. ISSO INCLUIRÁ um exame na pele do bebê com a luz, uma breve entrevista com você e a consulta aos registros de saúde sobre A gravidez E OS DO seu bebê neste hospital. NA ENTREVISTA SERÃO TOMADOS TODOS OS CUIDADOS A FIM DE MINIMIZAR OS CONSTRANGIMENTOS PARA VOCÊ. A CONSULTA AO PRONTUÁRIO MÉDICO SERÁ REALIZADA RESGUARDANDO O DIREITO DE SIGILO DA INFORMAÇÃO. Pedimos sua permissão para fotografar a caderneta da gestante ou outro documento equivalente, PARA CONFERIR A IDADE GESTACIONAL CALCULADA PELOS CICLOS MENSTRUAIS E PELOS EXAMES DE ULTRASSOM. AS PARTES DA FOTOGRAFIA QUE CONTENHAM SUA IDENTIFICAÇÃO SERÃO RETIRADAS DA IMAGEM E A manteremos até o final do estudo, quando o arquivo será apagado dos registros da pesquisa. Pedimos sua permissão para fazer um exame na pele de seu bebê, na região da sola do pé, usando um equipamento em teste. O EXAME é indolor e externo ao corpo, considerado não-invasivo. A parte que encosta no bebê É PEQUENA E não apresenta pontas que possam ferir a sua pele. OUTROS EQUIPAMENTOS PARECIDOS, QUE EMITEM LUZ, já são usados nos bebês DE FORMA

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-049  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

SEGURA. Por exemplo O OXÍMETRO que faz teste do coraçãozinho. ASSIM COMO ESSE, NÃO SE ESPERA QUE OCORRAM EFEITOS IMEDIATOS OU FUTUROS NA SAÚDE DO BEBÊ. Os riscos do teste QUE FAREMOS INCLUEM a exposição do pé do bebê com perda temporária de calor do corpo e estresse. CUIDADOS SERÃO TOMADOS A FIM DE MINIMIZAR ESTES DESCONFORTOS. ESCLARECEMOS QUE O TESTE dura alguns segundos reduzindo ao mínimo chance de causar MARCAS OU irritação no local. CASO SEU BEBÊ APRESENTE SINAIS DE DESCONFORTO DURANTE O EXAME, O MESMO SERÁ INTERROMPIDO. VOCÊ OU FAMILIARES PODERÃO PERMANECER JUNTO AO SEU FILHO DURANTE O EXAME. Nas crianças que estiverem na Unidade Neonatal, o exame será realizado onde ela já está sendo CUIDADA, acompanhado PELO PROFISSIONAL DE SAÚDE QUE JÁ ESTÁ CUIDANDO DELA. Caso o seu bebê seja prematuro, todos os DEVIDOS cuidados serão tomados antes de cada exame para reduzir a chance de perda de calor, seguindo todas AS RECOMENDAÇÕES de um bebê que fica EM Incubadora.

ESCLARECEMOS QUE ESTE ESTUDO NÃO TRARÁ BENEFÍCIOS DIRETOS A VOCÊ OU SEU FILHO, ENTRETANTO AUXILIARÁ NA VALIDAÇÃO DE UM NOVO TESTE QUE PODERÁ NO FUTURO IDENTIFICAR O BEBÊ PREMATURO. OS RESULTADOS PODERÃO TAMBÉM GERAR INFORMAÇÕES QUE AJUDEM A MELHORAR OS CUIDADOS COM OUTROS BEBÊS, QUANDO A IDADE GESTACIONAL É DESCONHECIDA. Informamos que os resultados da pesquisa serão publicados em revistas científicas e apresentados em congressos, sem contudo revelar sua identidade OU A DO BEBÊ. As informações obtidas durante a pesquisa serão confidenciais, guardadas em COMPUTADORES, protegidos por senha e não serão usadas para outros fins. O ROUBO DAS INFORMAÇÕES QUE COLETAREMOS NO ESTUDO É UM RISCO REMOTO. PARA ISSO, AS MELHORES PRÁTICAS EM SEGURANÇA DE DADOS SERÃO EMPREGADAS. Também poderão ter acesso aos dados da pesquisa o comitê que coordena o estudo, assim como a agência reguladora ANVISA, SEM JAMAIS violar a confidencialidade E PRIVACIDADE DOS DADOS, para QUE SEJA POSSÍVEL monitorar se os procedimentos de qualidade e segurança da pesquisa estão sendo seguidos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

d. As informações acerca dos potenciais benefícios em participar do estudo devem ser descritas de forma específica, clara e objetiva. Diante do exposto, solicita-se adequação do TCLE, explicando, em linguagem clara e acessível, os potenciais benefícios relacionados à participação no estudo (Resolução CNS n° 466 de 2012, itens III.1.b e IV.3.b).

RESPOSTA: em relação à clareza de linguagem nas explicações relacionadas à participação no estudo, todo o texto foi revisto com este propósito. O documento TCLE\_Multicentrico\_V2 traz em

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

vermelho todas as adequações em relação à primeira versão apresentada em 25/11/2017.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

e. Considerando que os dados pessoais serão identificados, solicita-se esclarecer quais os procedimentos a serem adotados para a garantia da confidencialidade, privacidade e segurança no tratamento dos dados (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.i e IV.3.e).

RESPOSTA: acrescentamos ou ajustamos os seguintes parágrafos, relativos à questão da garantia de confidencialidade, privacidade e segurança no tratamento dos dados.

Pedimos sua permissão para fotografar a caderneta da gestante ou outro documento equivalente, PARA CONFERIR A IDADE GESTACIONAL CALCULADA PELOS CICLOS MENSTRUAIS E PELOS EXAMES DE ULTRASSOM. AS PARTES DA FOTOGRAFIA QUE CONTENHAM SUA IDENTIFICAÇÃO SERÃO RETIRADAS DA IMAGEM E A manteremos até o final do estudo, quando o arquivo será apagado dos registros da pesquisa.

Informamos que os resultados da pesquisa serão publicados em revistas científicas e apresentados em congressos, sem contudo revelar sua identidade OU A DO BEBÊ. As informações obtidas durante a pesquisa serão confidenciais, guardadas em COMPUTADORES, protegidos por senha e não serão usadas para outros fins. O ROUBO DAS INFORMAÇÕES QUE COLETAREMOS NO ESTUDO É UM RISCO REMOTO. PARA ISSO, AS MELHORES PRÁTICAS EM SEGURANÇA DE DADOS SERÃO EMPREGADAS. Também poderão ter acesso aos dados da pesquisa o comitê que coordena o estudo, assim como a agência reguladora ANVISA, sem JAMAIS violar a confidencialidade E PRIVACIDADE DOS DADOS, para QUE SEJA POSSÍVEL monitorar se os procedimentos de qualidade e segurança da pesquisa estão sendo seguidos.

A este respeito, no documento PROJETO\_DET\_V2 e na Plataforma Brasil acrescentamos o seguinte esclarecimento:

“Em relação aos dados clínicos registrados em sistemas eletrônicos de informação, o roubo das informações fornecidas, a interceptação das informações enviadas aos nossos servidores através de trojans, spywares e malwares instalados na infraestrutura do usuário ou na infraestrutura do provedor de internet ou dos computadores do projeto de pesquisa são possibilidades remotas. Para isso, as melhores práticas em informática e segurança de dados serão utilizadas.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-049  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1032290.pdf	10/04/2018 13:49:44		Aceito
Outros	AoCONEP.docx	10/04/2018 13:46:06	ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Compromisso.pdf	10/04/2018 13:45:32	ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_det_V2.docx	10/04/2018 13:45:06	ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Multicentrico_V2.docx	10/04/2018 13:44:24	ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS	Aceito
Outros	813478176aprovacaoassinada.pdf	06/03/2018 10:05:44	Vivian Resende	Aceito
Declaração do Patrocinador	FNS.pdf	24/11/2017 16:50:58	ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER_GOB1b.pdf	24/11/2017 15:35:26	ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER_GOB1.pdf	24/11/2017 15:35:13	ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO_ASS.pdf	24/11/2017 15:34:47	ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-049  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.614.156

BRASILIA, 23 de Abril de 2018

---

Assinado por:  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
(Coordenador)

**Endereço:** SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-049  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br)

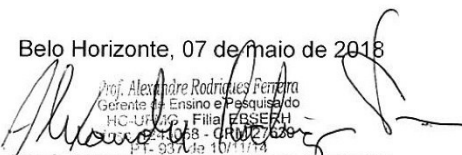


### Termo de anuência de instituição coparticipante

**Instituição Coparticipante: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).**

Declaro que esta instituição participará do estudo Multicêntrico intitulado: “**Detecção da prematuridade através da interação entre a luz e a pele neonatal: a validação do Premie-Teste**” sob coordenação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em cooperação com maternidades brasileiras, sob a responsabilidade da Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis como pesquisadora principal. Declaro ainda que haverá cumprimento das Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição coparticipante desta pesquisa e do seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados.

Belo Horizonte, 07 de maio de 2018



Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira  
 Gerente de Ensino e Pesquisa do  
 HC-UFMG - Filial EBSERH  
 Av. Alfredo Balena, 110 - Belo Horizonte - MG - CEP. 30130-100  
 PT. 937A de 10/1/74

**Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira**

**Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG/Ebserh**



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



O Dr. João Vilela Diretor do Hospital Materno Infantil de Brasília e a Dra Sandra Lucia de Caldas Lins responsável pela Unidade de Neonatologia do Hospital Materno Infantil de Brasília estão de acordo com a realização, nesta instituição, da pesquisa Detecção da prematuridade através da interação entre a luz e a pele neonatal: a validação do Preemie-Teste, de responsabilidade do(a) pesquisador(a) Dra. Zilma Reis da Maternidade Hospital das Clínicas da UFMG, com a finalidade de descobrir novas técnicas para estimar a idade de um bebê ao nascer a partir da composição da pele, em recém-nascido atendidos na Unidade Neonatal do HMIB, com previsão de início somente após a APRESENTAÇÃO do PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO emitido pelo CEP/FEPECS aos responsáveis pela pesquisa nesta instituição.

O estudo envolve:

- ( ) realização de entrevista/questionário ( ) administração de medicamentos;  
 ( ) procedimentos clínicos ou cirúrgico ( ) realização de exames laboratoriais ou de imagem;  
 ( ) pesquisa em prontuários (X) outro: *exame indolor não invasivo nos recém-nascidos imunofluorescência na pele de seu bebê, na região da sola do pé, usando um equipamento em teste.*

O pesquisador responsável informa que o projeto de pesquisa está sendo analisado pelo CEP da Instituição Proponente  *citar e está ciente que as etapas do estudo (coleta de dados) envolvendo a SES-DF ou Entidades Vinculadas, somente poderão ser iniciadas* após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/FEPECS-DF e executadas conforme foi aprovado no projeto.

Brasília, 07 de maio de 2018

Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura por *Dr. João Rocha Vilela* (legível)  
 Matr. 134.361-0  
 Hospital Materno Infantil de Brasília  
 Diretor

Responsável da SES-DF ou Entidade Vinculada: \_\_\_\_\_

Assinatura e carimbo (legível)

Chefe responsável pela Unidade: \_\_\_\_\_

Assinatura e carimbo (legível)

*Sandra Andrade Lins*  
 Pediatra / Neonatologia  
 CRM-DF 8229



www.sofiafeldman.org.br 31. 3408 2200 Fax: 31. 3408 2218  
 Rua Antônio Bandeira, 1060 - Tupi  
 Belo Horizonte / MG - CEP 31844-130

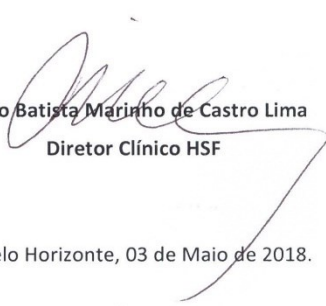
**Para: Orientador: Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis**  
 (Pesquisador Responsável)  
**Escola de Medicina da UFMG-Universidade Federal de Minas Gerais**

Estimados,

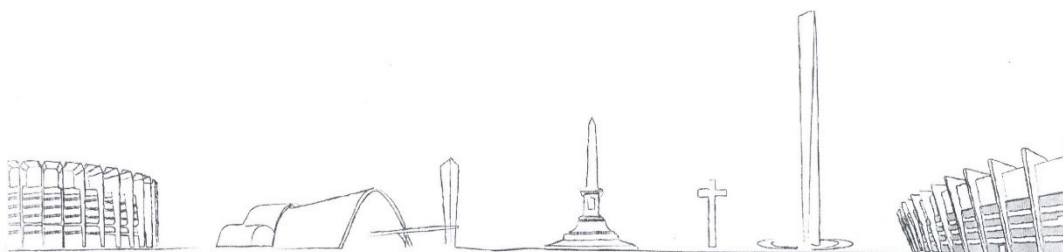
Atendendo à solicitação de autorização para implementar o projeto de pesquisa: **“Detecção da prematuridade através da interação entre a luz e a pele neonatal: a validação do Premie-Teste”** nesta Instituição, comunico-lhe que não há nenhum impedimento para tal. No entanto, essa autorização está condicionada à apreciação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Sofia Feldman (CEP/HSF) como instituição co-participante na Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

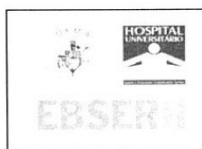
  
 Dr<sup>a</sup>. Érika da Silva Dittz  
 Integrante da LEP/HSF

  
 Dr. João Batista Marinho de Castro Lima  
 Diretor Clínico HSF

Belo Horizonte, 03 de Maio de 2018.



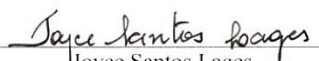
A saúde é direito de todos e dever do Estado.  
 Artigo 196 - Constituição Federal de 1988

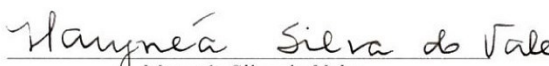


### **Termo de anuência de instituição coparticipante**

**Instituição Coparticipante:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HUUFMA – Unidade de Cuidados Intensivos Perinatais

Declaro que esta instituição participará do estudo Multicêntrico intitulado “Detecção da prematuridade através da interação entre a luz e a pele neonatal: a validação do Premie-Teste” sob coordenação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em cooperação com maternidades brasileiras, sob a responsabilidade da Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis como pesquisadora principal. Declaro ainda que haverá cumprimento das Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição coparticipante desta pesquisa e do seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados.

  
 Joyce Santos Lages  
 Superintendente

  
 Marynéa Silva do Vale  
 Chefe da Unidade de Cuidados Intensivos Perinatais

Data: São Luís, 02/05/2018



Canoas, 03 de maio de 2018.

Ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da ULBRA/RS

Prezados Senhores

Declaro que tenho conhecimento e autorizo a realização do projeto de pesquisa multicêntrico intitulado "**Deteção da prematuridade através da interação entre a luz e a pele neonatal: a validação do Premie-Teste**" proposto pela Universidade Federal de Minas Gerais, sob supervisão da pesquisadora Dra. Zilma Silveira Nogueira Reis.

Este projeto de pesquisa está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, CAAE 81347817.6.1001.5149 e número do parecer 2.614.156.

O referido projeto será realizado na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do Hospital Universitário Ulbra/ GAMP.

Atenciosamente

Dr. Fernando R.B. Farias  
Diretor Técnico CRM 20356  
HU - GAMP

---

Dr. Fernando Rogério Beylouni Farias  
Diretor Técnico  
Hospital Universitário

## 8. APÊNDICES

### 8.1. APÊNDICE 1. Protocolo da revisão registrado em base de dados internacional prospero.

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

**NHS**  
National Institute for  
Health Research

UNIVERSITY *of* York  
Centre for Reviews and Dissemination

#### Systematic review

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#)

##### 1. \* Review title.

Give the title of the review in English

The role of chest X-ray in the diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: a systematic review

##### 2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

O papel da radiografia de tórax no diagnóstico da síndrome do desconforto respiratório neonatal: uma revisão sistemática.

##### 3. \* Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

15/05/2022

##### 4. \* Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

15/12/2022

##### 5. \* Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: Yes

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

**6. \* Named contact.**

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Gabriela Neves

**Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:**

Mrs Neves

**7. \* Named contact email.**

Give the electronic email address of the named contact.

neves.gabriela87@gmail.com

**8. Named contact address**

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Faculty of Medicine, Room 609. Universidade Federal de Minas Gerais.

190, Professor Alfredo Balena Avenue. Belo Horizonte, Brazil- 30130100.

**9. Named contact phone number.**

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+5531995150401

**10. \* Organisational affiliation of the review.**

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

UFMG

**Organisation web address:**

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



**11. \* Review team members and their organisational affiliations.**

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Mrs Gabriela Neves. UFMG  
Assistant/Associate Professor Zilma Reis. UFMG  
Assistant/Associate Professor Roberta Romanelli. UFMG  
Miss Janine Nascimento. Hospital Sofia Feldman

**12. \* Funding sources/sponsors.**

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

This research was supported by a Grand Challenges Exploration grant from the Bill & Melinda Gates Foundation (grant number OPP1128907, Contract; <http://www.gatesfoundation.org/>), and by Fundação Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, Brazil, Grand Challenges Canada's programs, Government of Canada Toronto, Canada (grant number R-ST-POC-1807-13515).

**Grant number(s)**

State the funder, grant or award number and the date of award

**13. \* Conflicts of interest.**

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

Yes

One co-author, Zilma Reis, declares a patent number BR1020170235688 (CTIT-PN862) of an invention to estimate gestational age and NRDS using the skin reflection of newborns.

**14. Collaborators.**

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

Professor James Batchelor. University of Southampton

**15. \* Review question.**

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

Is chest X-ray essential for diagnosing Neonatal Respiratory Distress Syndrome?

**16. \* Searches.**

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

PubMed (MEDLINE), BVS, LILACS, Scopus-Elsevier, Embase-Elsevier, Web of Science.



**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



**17. URL to search strategy.**

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

("Infant, Newborn" OR "Infants, Newborn" OR Neonate OR Neonates OR Newborn OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR Newborns) AND ("Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Hyaline Membrane Disease" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome" OR "Disease, Hyaline Membrane" OR "Diseases, Hyaline Membrane" OR "Hyaline Membrane Diseases") AND (Radiography OR "Diagnostic X Ray" OR "Diagnostic X Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Ray" OR "Diagnostic X-Ray Radiology" OR "Diagnostic X-Rays" OR "Radiology, Diagnostic X Ray" OR "Radiology, Diagnostic X-Ray" OR "X Ray Radiology, Diagnostic" OR "X Ray, Diagnostic" OR "X-Ray Radiology, Diagnostic" OR "X-Ray, Diagnostic" OR "X-Rays, Diagnostic") AND (Lung OR Chest)

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

**18. \* Condition or domain being studied.**

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

This review aims to confirm current practice, address any variations and identify new practices concerning the relevance of early chest X-ray when a newborn is prone to getting sick with Neonatal Respiratory Distress Syndrome (NRDS).

**19. \* Participants/population.**

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Participant: Infant, newborn

Inclusion criteria are observational and interventional studies based on the newborn population. Only studies that clearly provide criteria for the NRDS diagnosis will be eligible for inclusion. As NRDS occurs in both preterm and full-term newborns, all will be included.

Exclusion criteria: Studies that do not refer to research questions. Incomplete articles, abstracts, review articles, editorials, books, scholar papers, dissertations, theses.

**20. \* Intervention(s), exposure(s).**

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

The intervention is the chest x-ray performed during the first hours of life as a criterion for establishing the

diagnosis of NRDS.

#### 21. \* Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Practice patterns, physicians to assist in diagnosing NRDS in newborns without a chest x-ray or other lung image assessment as ultrasound.

#### 22. \* Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Clinical trials, cohort, case-control and clinical practice guidelines will be included. Protocols and review studies will be excluded.

#### 23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

Currently, such diagnosis is based on clinical signs, laboratory analysis, and chest x-ray. However, the risk of the effects of ionizing radiation is a motive of concern for newborns. As radiological patterns correlate well with the clinical severity of NRDS, the aim of the research is to assess the need for a chest x-ray on the first day of life for diagnosing NRDS. Besides early diagnosis, NRDS medical equipment such as the X-Ray machine remains a challenge in low- and middle-income countries (LMICs). The guidelines for diagnosis and management of NRDS are largely based on studies done in developed countries wherein the facility infrastructure, patient profile, and clinical practices are different from LMICs. In part of neonatal care units across LMICs, the decision is clinician-oriented and hence remains subjective. For instance, many units and hospitals in scenarios with scarce access to health technologies still lack the facility access to medical images and arterial blood gas analysis. Hence, the present study was designed to review the need for the chest x-ray for the early identification of newborns at risk of developing NRDS. We will select studies that compare the diagnosis of NRDS based on clinical features and chest x-ray to those without chest x-ray or other image lung assessments. Eligibility criteria are newborn diagnosed with NRDS assisted by clinic examination and complementary exams including or not a chest x-ray. Exclusion criteria are the absence of details regarding the source of clinical data to diagnose NRDS.

#### 24. \* Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



The primary outcome is the utilization of a chest x-ray as a criterion for NRDS diagnosis. Measures of effect will be the number of studies with and without recommendation or utilization of chest X-ray as a mandatory step for the disease severity classification. ~~Additionally, the diagnostic accuracy of the medical NRDS diagnosis with and without chest X-ray support.~~ The measure of effect will be the comparative accuracy of NRDS diagnosis with and without chest X-ray support.

**Measures of effect**

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

**25. \* Additional outcome(s).**

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

The secondary outcome is the utilization of an early chest x-ray as a criterion for NRDS severity classification. Measures of effect will be the number of studies with or without recommendation or utilization of chest X-rays as a mandatory step for the disease severity classification. In addition, we intend to extract elements of chest x-ray analysis considered relevant for such classification and provide a summary of the topic. The predictor is the chest X-ray and the outcome is NRDS severity classification.

**Measures of effect**

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

**26. \* Data extraction (selection and coding).**

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

The search strategy will be conducted on PubMed (MEDLINE), EMBASE, BVS, Scopus-Elsevier, Web of Science, and Cochrane from the earliest record to December 2022. The language will be restricted to English, Portuguese, Spanish, and French. We will consider observational or interventional studies investigating the criteria used to diagnose NRDS and the mandatory use or not of the chest x-ray. Descriptors will be related to newborn; NRDS; and chest x-ray. The comparator of interest is the accuracy of NRDS diagnosis with or without chest x-ray. ~~NRDS diagnosis with or without chest x-ray.~~ Other search criteria include number of newborns, ranges of gestational age and birth weight, rates of NRDS, rates of antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation, settings, maternal, fetal, or newborn diseases. Subgroups of analysis are planned on the basis of socioeconomic inequalities (LMIC vs. HIC); grades of prematurity (extremely preterm vs. very preterm vs. moderate to late preterm), birth weight categories (low birth weight vs normal birth weight vs high birth weight), and arrangements considering the date of publication.

The search will be carried out in the databases using descriptors and filters. References retrieved from search strategies will be exported to an StArt® file, and duplicates will be removed. Two independent reviewers will select potential titles and abstracts, assessed for the inclusion criteria outlined above.

**PROSPERO**  
**International prospective register of systematic reviews**



Potentially relevant studies will have their full-text versions then independently assessed. Discrepancies will be solved by a third investigator. Excluded articles will be presented together with the reasons for exclusion. The final selection will be carried out for qualitative and quantitative analysis. Subsequently, data will be extracted, and the characteristics of the included studies will be broken down: authors, year of publication, study period, country, study design, population characteristics, main objective, clues for the diagnosis inside images (X-ray), and any other data of interest to reply to the scientific question.

**27. \* Risk of bias (quality) assessment.**

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

Reviewers independently performed each step of the selection and extraction process. Any disagreements were resolved by discussion or by involving a third author. The quality of selected observational studies will be evaluated using the Newcastle-Ottawa Scale. For the risk of bias in randomized trials, the revised RoB 2.0 tool will be used.

**28. \* Strategy for data synthesis.**

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

After extraction, the data will be summarized in tables. Characteristics of the studies and epidemiological characteristics of the participants will be identified and described. The State of Art (START) Platform from São Carlos University will be used to manage the articles, find duplicates, and conduct the selection and extraction steps of the review. In the case of finding numerical metrics of accuracy for NRDS diagnosis using x-ray, a metanalysis will be conducted using the Review Manager 5.3 Platform.

**29. \* Analysis of subgroups or subsets.**

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach. Subgroups of analysis are planned on the basis of socioeconomic inequalities (LMIC vs. HIC); grades of prematurity (extremely preterm vs. very preterm vs. moderate to late preterm); birth weight categories (low birth weight vs normal birth weight vs high birth weight); and arrangements considering the date of publication.

**30. \* Type and method of review.**

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

**Type of review**

Cost effectiveness

No

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



Diagnostic  
No

Epidemiologic  
No

Individual patient data (IPD) meta-analysis  
No

Intervention  
No

Living systematic review  
No

Meta-analysis  
Yes

Methodology  
No

Narrative synthesis  
Yes

Network meta-analysis  
No

Pre-clinical  
No

Prevention  
No

Prognostic  
No

Prospective meta-analysis (PMA)  
No

Review of reviews  
No

Service delivery  
No

Synthesis of qualitative studies  
No

Systematic review  
Yes

Other  
No

**Health area of the review**

Alcohol/substance misuse/abuse  
No

Blood and immune system  
No

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



Cancer  
No

Cardiovascular  
No

Care of the elderly  
No

Child health  
Yes

Complementary therapies  
No

COVID-19  
No

Crime and justice  
No

Dental  
No

Digestive system  
No

Ear, nose and throat  
No

Education  
No

Endocrine and metabolic disorders  
No

Eye disorders  
No

General interest  
No

Genetics  
No

Health inequalities/health equity  
No

Infections and infestations  
No

International development  
No

Mental health and behavioural conditions  
No

Musculoskeletal  
No

Neurological  
No

Nursing  
No

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

Yes

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

Yes

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

### 31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is not an English language summary

### 32. \* Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the

**PROSPERO**  
**International prospective register of systematic reviews**



countries involved.

Brazil  
 England

**33. Other registration details.**

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

**34. Reference and/or URL for published protocol.**

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

**No I do not make this file publicly available until the review is complete**

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

**35. Dissemination plans.**

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings.?

Scientific articles and Ph.D. thesis.

**36. Keywords.**

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Infant, newborn; Radiography; Lung; Neonatal Respiratory Distress Syndrome; Diagnosis.

**37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.**

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

**38. \* Current review status.**

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review\_Ongoing

**39. Any additional information.**



**PROSPERO**  
**International prospective register of systematic reviews**



Provide any other information relevant to the registration of this review.

**40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.**

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

## 8.2. APÊNDICE 2. Protocolo de pesquisa publicado na BMJ Open

Open access

Protocol

## BMJ Open Prematurity detection evaluating interaction between the skin of the newborn and light: protocol for the preemie-test multicentre clinical trial in Brazilian hospitals to validate a new medical device

Zilma Silveira Nogueira Reis,<sup>1,2</sup> Rodney Nascimento Guimarães,<sup>2</sup> Maria Albertina Santiago Rego,<sup>3</sup> Roberta Maia de Castro Romanelli,<sup>3</sup> Juliano de Souza Gaspar,<sup>2</sup> Gabriela Luiza Nogueira Vitral,<sup>4</sup> Marconi Augusto Aguiar dos Reis,<sup>3</sup> Enrico Antônio Colósimo,<sup>5</sup> Gabriela Silveira Neves,<sup>6</sup> Marynea Silva Vale,<sup>7</sup> Paulo de Jesus Hartmann Nader,<sup>8</sup> Marta David Rocha de Moura,<sup>9</sup> Regina Amélia Pessoa Lopes de Aguiar<sup>1</sup>

**To cite:** Reis ZSN, Guimarães RN, Rego MAS, *et al.* Prematurity detection evaluating interaction between the skin of the newborn and light: protocol for the preemie-test multicentre clinical trial in Brazilian hospitals to validate a new medical device. *BMJ Open* 2019;**9**:e027442. doi:10.1136/bmjopen-2018-027442

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027442>).

Received 24 October 2018  
Revised 16 January 2019  
Accepted 25 January 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Professor Zilma Silveira Nogueira Reis;  
[zilma.medicina@gmail.com](mailto:zilma.medicina@gmail.com)

### ABSTRACT

**Introduction** Recognising prematurity is critical in order to attend to immediate needs in childbirth settings, guiding the extent of medical care provided for newborns. A new medical device has been developed to carry out the preemie-test, an innovative approach to estimate gestational age (GA), based on the photobiological properties of the newborn's skin. First, this study will validate the preemie-test for GA estimation at birth and its accuracy to detect prematurity. Second, the study intends to associate the infant's skin reflectance with lung maturity, as well as evaluate safety, precision and usability of a new medical device to offer a suitable product for health professionals during childbirth and in neonatal care settings.

**Methods and analysis** Research protocol for diagnosis, singlegroup, singleblinding and singlearm multicenter clinical trial with a reference standard. Alive newborns, with 24 weeks or more of pregnancy age, will be enrolled during the first 24 hours of life. Sample size is 787 subjects. The primary outcome is the difference between the GA calculated by the photobiological neonatal skin assessment methodology and the GA calculated by the comparator antenatal ultrasound or reliable last menstrual period (LMP). Immediate complications caused by pulmonary immaturity during the first 72 hours of life will be associated with skin reflectance in a nested case-control study.

**Ethics and dissemination** Each local independent ethics review board approved the trial protocol. The authors intend to share the minimal anonymised dataset necessary to replicate study findings.

**Trial registration number** RBR-3f5bm5.

### INTRODUCTION

In childbirth settings, health professionals continuously need to make timely decisions

### Strengths and limitations of this study:

- Prospective multicenter evaluation of a new medical device with training, and certification of collaborative centres.
- The gold standard comparator for pregnancy dating does not exist; instead a reference standard will be used with blinded primary outcome.
- The agreement endpoint between methods for gestational age determination precludes randomisation of the intervention.

to provide proper neonatal care. The day of birth is the riskiest for newborns and mothers almost everywhere.<sup>1</sup> Perinatal causes related to prematurity and complications during childbirth, which are generally preventable through qualified healthcare, are the primary causes of death among newborns.<sup>1,2</sup> Most of these deaths take place in countries with low resources and a scarcity of health facilities.<sup>3</sup> The opportune recognition of prematurity is critical in order to judge the viability of the newborn and to attend to his immediate needs, guiding the complexity of the medical care provided for the newborn. Without reliable information on the age of the unborn phase, actions to preserve the potential for survival of the newborn can be neglected.<sup>4</sup> Indeed, the attempted management of the risk of mortality and severe complications are sensitive issues to the gestational age (GA), which involves temperature maintenance,

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2018-027442 on 5 March 2019. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on March 16, 2022 by guest. Protected by copyright.

BMJ

Reis ZSN, *et al.* *BMJ Open* 2019;**9**:e027442. doi:10.1136/bmjopen-2018-027442

1

## Open access



ventilatory support, transport to a neonatal intensive care unit (NICU), and the early treatment of respiratory distress syndrome (RDS), the most severe complication of premature birth.<sup>5</sup> In addition to the GA information or birth weight, the prediction of neonatal respiratory morbidity may be critical in planning immediate medical care,<sup>6</sup> since the respiratory system is among the last of the fetal organ systems to mature, which is associated with enhanced morbidity and mortality.<sup>6</sup>

Current methods of dating pregnancy remain a worldwide challenge. Early obstetric ultrasound currently offers the best due date.<sup>7</sup> However, access to this type of exam is limited because of high equipment costs, poor training and skills of health professionals, or late prenatal care.<sup>8</sup> Despite a 10-days or more margin of error during the second and third trimester of gestation, ultrasound is still a reasonable methodology for GA determination, when the best opportunity was lost.<sup>7</sup> The calculation, based on the historical information of the last menstrual period (LMP), is impacted by the uncertainty of both the fertility days and date of conception,<sup>9</sup> due to the bias of memory, the use of hormonal contraception and breastfeeding.<sup>10</sup> After birth, neurological scores, such as the New Ballard,<sup>11</sup> show a tendency to overestimate GA in preterm infants and underestimate GA in growth-restricted infants.<sup>12</sup> Efforts to enhance the reliability of pregnancy dating, through more accurate and accessible technologies, seek to improve pregnancy outcomes and neonatal survival.<sup>13</sup>

A new medical device has been developed to carry out the preemie-test, an innovative approach used to estimate GA, based on the photobiological properties of the newborn's skin. This reflective test is non-invasive, and the device automatically processes the light, scattered by the constituents of the skin layers, when a small optoelectronic light emitter/receiver sensor touches the newborn's skin.<sup>14</sup> The device under test is easy to use and every effort is being made to ensure that it has excellent accuracy, be it safe and low cost. The feasibility study provided a mathematical model to predict GA based on the skin reflectance adjusted to clinical variables ( $R^2=0.828$ ,  $p<0.001$ ).<sup>15</sup> However, before the adoption or use of an innovation, an effectiveness trial of intervention is a critical step in the research chain regarding its the social utility when completing the translation from the proof of concept to clinical science.<sup>15</sup> The rationale for the main hypothesis in this study is that the skin maturity of a newborn, obtained by the analysis of its optical properties, is useful in pregnancy dating for clinical use and respiratory prognosis, especially in a scenario with no reliable GA based on current methods. This study aims to validate the photobiological model of the skin, called the 'preemie-test', in order to estimate GA at birth and determine its accuracy in detecting prematurity. Second, it also seeks to associate the infant's skin reflectance with lung maturity. Moreover, this study intends to evaluate the safety, precision and the usability of a new medical device to offer a suitable product to support health professionals during childbirth and in neonatal care settings.

## METHODS

## Study design

This study will use a protocol for diagnosis, singlegroup, singleblinding and singlearm multicenter clinical trial with a reference standard. This new photobiological approach to the skin, gathered in a medical device, is currently in the pivotal phase of innovation development from the prototype to regulatory approval.<sup>16</sup> This step aims to provide the translation<sup>15</sup> of the scientific model for GA detection based on skin maturity. This Protocol version is 2, 15 January 2019. Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais is the Coordinator Centre.

## Study settings, ethics and dissemination

Selected Brazilian referral centres for high-risk pregnancy and neonatal care will participate in the study, according to this protocol: Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, as the Centre for Coordination; Hospital Sofia Feldman, Minas Gerais State; Hospital da Universidade Luterana do Brasil, Rio Grande do Sul State; Hospital Materno-infantil de Brasília, Distrito Federal; and Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Maranhão State. Each local independent ethics review board approved the trial protocol, and the Brazilian National Research Council approved all study activities and protocol prior to the commencement of study activities, in accordance with the Declaration of Helsinki (2008), good clinical practice as set forth by the International Organization for Standardization 14155:2011, and the Brazilian regulatory health agency's recommendations.<sup>17</sup> This study was logged under both protocol number CAAE 81347817.6.1001.5149 and the International Clinical Trials Registry Platform under number RBR-3f5bm5. Parents will sign an informed consent form on behalf of the newborn before participating in the clinical trial (online supplementary file).

## Patient and public involvement

Patients and the public were not involved in the design of this study. The results will be disseminated to study parents of participants through scientific publications, non-scientific publications and on the website of the project: <http://skinage.medicina.ufmg.br>.

## Eligibility criteria and participant's timeline

A prospective sequential and concurrent enrollment process will select newborns in referral hospitals centres for neonatal care. Infants are eligible with the following inclusion criteria: (1) alive newborn; (2) enrollment during first 24 hours of life; (3) be 24 weeks or more of GA, at birth; (4) fetus underwent an obstetric ultrasound assessment before 14 weeks of pregnancy and (5) fetus also had obstetric ultrasound assessment between 14 and 22 gestational weeks. Exclusion criteria are: (1) malformation with structural skin alterations and (2) skin modifiers: anhydramnios, hydrops, congenital skin diseases or chorioamnionitis. Randomisation was not appropriate to



assess the agreement between different methods to assess pregnancy dating.

In a nested case-control study, we will select newborns within the first 72 hours of life, discharge or death, whichever occurs first, with the following inclusion criteria: (1) RDS or (2) tachypnoea of the newborn (TTN) diagnosis. Ranges of GA will randomly pair controls. Exclusion criteria include: (1) the existence of extra pulmonary conditions with tachypnoea not due to prematurity and (2) diagnosis of Clinical or Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection.

#### Intervention: the preemie-test

The preemie-test assessment occurs as soon as possible after birth, in the first 24 hours, inside incubators, open heating crib, common crib or in the mother's lap, in order to ensure minimum manipulation and stable clinical conditions. The acquisitions of all newborns will be stored in a database for further statistical analysis.

A non-invasive, handheld optoelectronic prototype has been developed to measure the backscattered light signal from the skin.<sup>15</sup> The equipment regulates the emitted light and processes the received light signal in the sensor, resulting in the prediction of GA by a mathematical model, associated or not with clinical variables. According to the Brazilian regulatory health agency (ANVISA), this medical device is categorised as a Class II safety: non-invasive and medium risk. The prototype unit of measurement and the process of GA estimation were patented under number BR1020170235688 (CTIT-PN862).<sup>14</sup> An updated version of the invention received improvements in order to safeguard reliability and to minimise examiner interferences on the skin's backscattering acquisition. The light emitting-sensor touches the skin over the sole of the foot for a few seconds. The skin reflectance will be sensed once the light has been emitted by a light emitting diode at wavelengths from 400 nm to 1200 nm. Data acquisitions occur automatically, without operator influence and are obtained three times per newborn, in the same site and sequentially. Digital recordings will be uploaded to a server for further analysis. The prototype will blind the examiner to the predicted GA value.

The criterion for discontinuing the interventions for a given trial participant will be in case of parents of the newborns' request.

#### Training and monitoring

Systematic monitoring of data collection, through an electronic information system, would trigger any adverse event. This medical team is still responsible for the training of healthcare professionals to recruit participants, data collection, a safely performed preemie-test during the newborn's assessment and the monitoring of data quality. The certification of co-participant centres involved the accomplishment of at least 30 simulated examinations by the participant health professionals in the study.

#### Gestational age methods of calculation and comparators

Reference-GA (R) is calculated on enrolment, using the embryo measurement assessed by ultrasound exam at <14 weeks of gestation as a reference. Crown-rump-length (CRL) data, recorded from the ultrasound report or prenatal care book-document, will be considered the crude data, when available. Intergrowth's 21st standard curve for ultrasound measurements from 7 weeks and 3 days up to 13 weeks and 6 days will be adjusted to all GA data, according to CRL.<sup>18</sup>

GA methods to calculate GA in the childbirth setting, and their comparators are as follows:

- ▶ Preemie-test-GA (T): data statistically determined by analysing the acquired information stored in the device's processor.
- ▶ Comparators-GA (C): calculated using the first ultrasound exam after 13 weeks and 6 days of gestation and before 22 weeks (C1). When available, a second comparator is GA based on a reliable LMP (C2).<sup>13</sup>

We will take a scanning copy of the prenatal care book or the ultrasound report. After evaluating the data quality, the images will be discarded. To achieve a reliable LMP, we will interview the woman, as suggested by Nguyen *et al.*<sup>13</sup>

#### Primary outcome measures

The primary target is the agreement between the GA offered by the preemie-test (T) and the GA calculated by the comparators (C1 and C2), so as to perform the new test in scenarios without the Reference-GA (R). The outcome is the difference between the GA calculated by the photobiological neonatal skin assessment methodology in relation to the age calculated by the comparators.

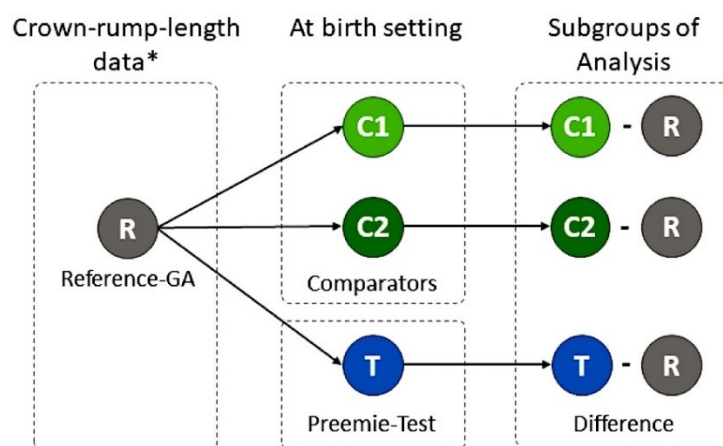
Another measure for the primary target is the detection of preterm newborns, considering the age before 37 weeks of pregnancy as the threshold between term and preterm births, and analysing sub-categories of preterm birth, based on GA<sup>4</sup>:

- ▶ Extremely preterm (<28 weeks).
- ▶ Very preterm (28–32 weeks).
- ▶ Moderate to late preterm (more than 32 to <37 weeks).

In this case, the outcome is the proportion of the preterm newborn correctly detected at birth, based on the photobiological test of the skin, within a 1-week error.

#### Secondary outcome measures

1. In a simulated scenario, in which the Reference-GA (R) is unknown, two groups will be randomly assigned from the complete database in order to compare differences among the Reference-GA (R), the GA obtained through the preemie-test (T) and the GA calculated by the comparators. Figure 1 presents such subgroups and measures for comparison.
2. To monitor the device's safety when in regular use by participants over a 72-hours period. Adverse events will be monitored, according to ISO 14155:2011 standards. This means any unexpected medical events, unintent-



**Figure 1** Secondary outcome comparisons between the Reference-GA and the preemie-test in a simulated scenario without best pregnancy dating. Legends: \*Gestational age from crown-rump-length data adjusted to Intergrowth's 21st fetal standard.<sup>18</sup> R: reference. GA: gestational age. T, test; C1, comparator 1 is the GA calculated using the first ultrasound exam after 13 weeks and 6 days and before 22 weeks of gestation. C2, comparator 2 is the GA based on a reliable last menstrual period.

ed disease or injury or unfortunate clinical signs in subjects, users or other people, whether related to the investigational medical device or not.

3. To establish the *ease of use* of the preemie-test measurement as a potential method for preterm newborn diagnosis.

#### The secondary outcome measures in the case-control nested study

Immediate complications, occurring during the first 72 hours of life due to pulmonary immaturity, are the secondary target. The outcome measures are as follows:

- ▶ To describe the relationship of the measurement of the newborn's skin reflectance with RDS and with diagnoses based on clinical and radiological findings and respiratory outcomes.<sup>6,19</sup>
- ▶ To describe the relationship of the measurement of the newborn's skin reflectance with the TTN and with diagnoses based on clinical findings and respiratory outcomes.<sup>6</sup>
- ▶ To describe the relationship of the measurement of the newborn's skin reflectance with ventilatory support due to pulmonary immaturity.
- ▶ To describe the relationship of the measurement of the newborn's skin reflectance with NICU admission due to RDS or TTN.

Time schedule of enrolment, intervention and outcome measurements are presented in a schematic diagram (see figure 2). The assessment occurs during the first 24 hours of life, but participants will be followed-up for 72 hours or

until discharge or death, whichever occurs first, for the monitoring of neonatal outcomes and adverse events.

#### Sampling and sample size

The sample size calculation is estimated based on the primary endpoint. To test the hypothesis of equivalence between the preemie-test GA and the comparators GA, a sample of 787 subjects is necessary to detect an effect size of 10%. Using the G-Power 3.1 software,<sup>20</sup> we assumed an alpha error of 0.05 and a power of test of 0.80 to support a paired t-test.

Sampling intends to arrange three groups of GA enrolment to preserve enough premature newborns with 3:2:1 proportion, similar to Wilson *et al*<sup>21</sup>: 392 term newborns, 263 premature newborns from 32 to 36 weeks and 6 days of GA and 132 extremely premature newborns from 24 to 31 weeks and 6 days of GA.

#### Usability

The usability assessment will be performed by applying a checklist to participants who use the prototype device to perform the preemie-test. The 10 heuristics proposed by Nielsen and Marck (1994)<sup>22</sup> will be adapted to build a checklist to evaluate the device, namely: (a) system visibility, (b) correspondence with the real world, (c) user control and freedom, (d) consistency of results and standardisation, (e) error prevention, (f) visual recognition rather than memorization, (g) flexibility and efficiency of use, (h) aesthetic and minimalist design, (i) help for the user to recognise, diagnose and recover from errors and (j) user documentation and help.

	STUDY PERIOD			
	Enrollment	Assessment	Close-out	Allocation
TIMEPOINT	0	0	72 hours	Analysis
<b>ENROLLMENT:</b>				
Eligibility screen	X			
Informed consent	X			
<b>INTERVENTION:</b>				
Preemie-Test		X		
<b>ASSESSMENTS AND ANALYSIS:</b>				
Preemie-Test: data acquisition		X		
Reference GA: calculated by obstetric ultrasound at <14 weeks of gestation	X			X
Comparator 1: GA calculated by obstetric ultrasound at ≥ 14 and <22 weeks	X			X
Comparator 2: GA calculated by reliable LMP	X			X
Case-control nested study: lung maturity		←————→		

**Figure 2** Participant timeline of the study GA, gestational age; LMP, last menstrual period; R, reference.

#### Data collection

Standard operational procedures set data entries in structured questionnaires. In this concurrent clinical trial, an electronic information system was developed to collect data in different hospitals, simultaneously. Entry forms validations were implemented with data values ranges to ensure the quality of the information. An audit of the data will be permanently performed and the data summary available on the project webpage. Double system, paper-based and electronic will permit audit concerning reliability and validity. Independent rater over-read all papers files and cross check with the electronic information.

#### Data analysis

Demographics and baseline characteristics of the study group, as well the intervention measurements, will be summarised by the frequencies and the mean and standard deviation (SD), whereas the median and inter-quartile range (IQR) will be preferred for non-normally distributed continuous variables.

To model the GA prediction, computational randomisation will select two subsamples in the database. One of them to train the prediction model of GA based on skin reflectance and clinical variables, such as sex, time in an incubator, phototherapy, birth weight, among others. Another part will be for the analytical validation of the

predictive model. Improvements in the existing prediction models for GA (preemie-test), will be conducted with conventional statistical and data mining analyses.

Regarding the primary endpoint, the agreement among three methods for GA will be calculated using the Intraclass coefficient correlation and Bland & Altman plots,<sup>23</sup> and paired t-testing. The accuracy of the preemie-test in identifying the premature newborn, within a 1-week margin of error, will be the target of the accuracy analysis.

The relationship between the measurement of the newborn's skin reflectance and complications due to pulmonary distress associated with immaturity will be evaluated by means of association tests and risk. The significance level for hypothesis tests will be 5%, together with 95% CIs.

## DISCUSSION

### Strengths and limitations

Availability of trustworthy GA information is a prerequisite for preterm birth classification and healthcare decisions.<sup>24</sup> In this light, the results of this clinical study have the potential to validate a new device for pregnancy dating. The preemie-test was prepared to operate with minimum operator intervention and for use by healthcare

## Open access



professionals anywhere a birth takes place without a reliable GA.

The purpose of medical research involving neonates is intended to improve clinical procedures.<sup>25</sup> In this context, a clinical trial is a research study in which subjects are prospectively assigned to intervention and the effects of those interventions on health-related outcomes are thereby evaluated.<sup>26</sup> However, clinical trials on medical devices face barriers when an effective standard procedure does not exist, as is the case of the comparator procedure.<sup>27</sup> Our challenge in preparing the present protocol was the absence of a gold standard for pregnancy dating, since the fetal age begins on conception; however, this information is difficult to be accurately determined.<sup>7</sup>

The study began with the training of health professionals in September 2018.

Planned Date of First Enrolment: 1 February 2019.

Planned Date of Last Enrolment: 31 December 2019.

Data analysis will be finalised, the results of which are expected in May 2020.

## Author affiliations

<sup>1</sup>Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal de Minas Gerais, Faculty of Medicine, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup>Health Informatics Center, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>3</sup>Pediatrics, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>4</sup>Doctoral Pediatrics Postgraduate Program, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>5</sup>Statistics, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>6</sup>Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>7</sup>Pediatrics, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luis, Maranhão, Brazil

<sup>8</sup>Pediatrics, Universidade Luterana do Brasil. Hospital Universitário de Canoas, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>9</sup>Hospital Materno Infantil de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil

**Acknowledgements** The authors would like to thank Center for Clinical Research of Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais for general support and Good clinical practices training; Fotini Toscas from the Brazilian Ministry of Health for the active intermediation as the trial sponsor contact.

**Contributors** ZSNR: designed the study, planned data collection, prepared the team for good clinical practices, wrote and revised the paper. RNG, RAPLA, MASR, RMCR and JdSG made substantial contributions to study design, planned data collection, prepared the team for good clinical practices, wrote and revised the paper. GLNV, MAAr, GSN, P.J.N, MDRM and MSV made contributions to standard procedures in methods, drafted the manuscript, reviewed the paper and approved the final manuscript. EAC: drafted the work and reviewed it critically for important intellectual content, as statistic consultant.

**Funding** This research was supported by the Grand Challenges Exploration from the Bill & Melinda Gates Foundation (Grant number OPP1128907, Contract), <http://www.gatesfoundation.org/> and Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais, Brazil, <http://www.fapemig.br/en/,non-profitsectors>. The clinical trial is funded by the Brazilian Ministry of Health, Program of Development of the Industrial Health Complex (PROICIS), project 23072.052747/2017-51, trial sponsor contact: Fotini Toscas, e-mail [fotini.toscas@saude.gov.br](mailto:fotini.toscas@saude.gov.br). The funders played no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

**Competing interests** Authors declare a patent deposit on behalf of the Universidade Federal de Minas Gerais and Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais, Brazil, <http://www.fapemig.br/en/>. The inventors were Reis, Zilma Silveira Nogueira and Guimarães, Rodney Nascimento: BR1020170235688 (CIT- PN862).

**Patient consent for publication** Parental/guardian consent obtained

**Ethics approval** Roles and responsibilities: ZSNR is the Principal Investigator and coordinator of the Directive Committee. JSG is the coordinator of the Data Management Team and will continuously receive report adverse events of trial interventions or trial conduct. RAPLA is the coordinator of the Clinical Trial Quality Committee, responsible for important protocol modifications, if necessary.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Data sharing statement** The authors intend to share the minimal anonymized dataset necessary to replicate study findings. Data sharing will include: the reference and comparators GA, GA estimated by the Premie-test, birth weight, RDS or transient tachypnea of the newborn (TTN) diagnosis, ventilatory support due to pulmonary immaturity, neonatal intensive care unit (NICU) admission due to RDS or TTN, and any adverse events regarding device's safety. Data and study-related documents as ethical approvals will be permanently accessible by URLs. The correspondent author, [orcid.org/0000-0001-6374-9295](https://orcid.org/0000-0001-6374-9295), will provide data access under reasonable request since the original study citation is warranted.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the licence is given, and indication of whether changes were made. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## REFERENCES

1. Children St. Surviving the first day: In. *State of the world's mothers 2013*. Connecticut: Save the Children, 2013;1; [http://www.savethechildren.org/att/cfi/%7B9def2e9e-10ae-432c-9bd0-df91d2eba74a%7D/SOWM-FULL-REPORT\\_2013.PDF](http://www.savethechildren.org/att/cfi/%7B9def2e9e-10ae-432c-9bd0-df91d2eba74a%7D/SOWM-FULL-REPORT_2013.PDF)
2. França EB, Lansky S, Rego MAS, et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol* 2017;20:46-60.
3. Federation SIC. HNN website, Healthy newborn network. 2018 <https://www.healthynewbornnetwork.org/> (Accessed 17 Jan 2018).
4. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, et al. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health* 2013;10(Suppl 1):S1.
5. Bhutta ZA, Giuliani F, Haroon A, et al. Standardisation of neonatal clinical practice. *BJOG* 2013;120 Suppl 2:56-63.
6. Liszewski MC, Stanescu AL, Phillips GS, et al. Respiratory Distress in Neonates: Underlying Causes and Current Imaging Assessment. *Radiol Clin North Am* 2017;55:629-44.
7. Committee on Obstetric Practice, the American Institute of Ultrasound in Medicine, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol* 2017;129:e150-e154.
8. Karl S, Li Wai Suen CS, Unger HW, et al. Preterm or not-an evaluation of estimates of gestational age in a cohort of women from Rural Papua New Guinea. *PLoS One* 2015;10:e0124286.
9. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517-21.
10. Lynch CD, Zhang J. The research implications of the selection of a gestational age estimation method. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21 Suppl 2(Suppl 2):86-96.
11. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. expanded to include extremely premature infants. *The Journal of Pediatrics* 1991;119:417-23.
12. Lee AC, Panchal P, Folger L, et al. Diagnostic accuracy of neonatal assessment for gestational age determination: A systematic review. *Pediatrics* 2017;140:e20171423.
13. Nguyen TH, Larsen T, Engholm G, et al. Increased adverse pregnancy outcomes with unreliable last menstruation. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):867-73.
14. Reis ZSN, Guimarães RN. Inventors. *Dispositivo para determinação da idade gestacional, processos e usos*. Nov/1/2016, 2016.
15. Reis ZSN, Vitral GLN, de Souza IMF, et al. Newborn skin reflection: Proof of concept for a new approach for predicting gestational age at birth. A cross-sectional study. *PLoS One* 2017;12:e0184734.
16. Kaplan AV, Baim DS, Smith JJ, et al. Medical device development: from prototype to regulatory approval. *Circulation* 2004;109:3068-72.
17. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC No. 10. *Sanitária AnDcVn, ed. Vol 10. Brasília: Diário Oficial da União, de 03 de março de 2015, 2015.*

18. Papageorgiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, *et al*. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:641–8.
19. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev* 2014;35:417–29.
20. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, *et al*. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175–91.
21. Wilson K, Hawken S, Murphy MSQ, *et al*. Postnatal Prediction of Gestational Age Using Newborn Fetal Hemoglobin Levels. *EBioMedicine* 2017;15:203–9.
22. Nielsen J. *Usability inspection methods. Conference Companion on Human Factors in Computing Systems*. Massachusetts, USA: Boston, 1994.
23. Altman DG BJ. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. 1983:307–17.
24. Beydoun H, Ugwu B, Oehninger S. Assisted reproduction for the validation of gestational age assessment methods. *Reprod Biomed Online* 2011;22:321–6.
25. WHO. Clinical Trials in Children. Essential medicines for children. 2018. World Health Organisation. <http://www.who.int/ictrp/child/en/> (Accessed 01 Aug 2018).
26. USA. *NIH's Definition of clinical trial*. Services USDoHaH, Ed. Bethesda: National Institutes of Health. 2018.
27. Neugebauer EAM, Rath A, Antoine SL, *et al*. Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. *Trials* 2017;18:427.



## 8.3. APÊNDICE 3. Procedimento Operacional Padrão: Critérios de elegibilidade.




---

**Procedimento Operacional Padrão: Critérios de Elegibilidade**

Resumo:	Destina-se ao recrutamento de gestantes / puérperas, segundo critérios de elegibilidade para o Estudo Multicêntrico Brasileiro do <b>Grupo Skinage</b> .
---------	--

---

**1) ANTES DE COMEÇAR**

- a) Verifique no registro hospitalar os nascimentos ocorridos nas últimas 24 horas
- b) Busque as informações básicas sobre a gravidez no registro hospitalar da paciente:
  - a. Existência de pelo menos um ultrassom antenatal realizado entre 7 e 0 dias até 13 semanas e 6 dias de gravidez.
  - b. Existência de pelo menos um ultrassom antenatal realizado em idade maior ou igual a 14 semanas de gravidez
- c) Converse com o casal de forma objetiva e clara sobre os objetivos do estudo e sobre a natureza voluntária da participação. Explique que o procedimento não é invasivo, mas que todos os cuidados de mínima manipulação, antissepsia e preservação do calor corporal serão tomados no contato com o recém-nascido.
- d) Caso o casal concorde em participar solicite que assinem duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) já assinadas por você. Entregue uma via do TCLE ao casal e guarde a outra via na pasta específica marcada com "TCLE ASSINADOS" junto aos documentos do estudo.
- e) Solicite à mulher os seguintes documentos: caderneta da gestante ou correspondente, exames de ultrassom obstétrico realizados durante a gravidez.

---

**2) MATERIAIS**

- a) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 2 vias em papel.
- b) Formulário de coleta de dados, em versão papel.
- c) Tablet com acesso ao registro eletrônico de dados do estudo.

---

**3) PROTOCOLO DE ELEGIBILIDADE (TODOS OBRIGATÓRIOS)**

- a) Parto ocorrido dentro das últimas 24 horas.
- b) Exame de ultrassom antenatal realizado entre 7 e 0 dias e 13 semanas e 6 dias de gravidez.
- c) Exame de ultrassom antenatal realizado em idade maior ou igual a 14 semanas de gravidez.
- d) Neonato vivo e puérpera consciente.
- e) Ausência de doenças perinatais que afetam a estrutura da pele: hidropisia, anidrânio, evidência de infecção intrauterina.

## 8.4. APÊNDICE 4. Procedimento Operacional Padrão: Procedimento Operacional Padrão: O PREEMIE-TEST



### Procedimento Operacional Padrão: O PREEMIE-TEST

Resumo:	Destina-se à padronização do exame Preemie-Test. Inclui cuidados com o recém-nascido, procedimentos de limpeza do equipamento, o teste e seu descarregamento no tablet, assim como a notificação de problemas de funcionamento e eventos adversos.
---------	--

#### 1) ANTES DE COMEÇAR

- a) Converse com o profissional de saúde responsável pela criança e verifique se as condições de saúde estão estáveis o suficiente para realização do teste.
- b) Verificar se há sujidade no equipamento. Se houver, limpá-lo utilizando compressa levemente umedecida com água e sabão líquido disponível na instituição sem encharcar para não danificar ao equipamento. A seguir, retirar o sabão utilizando outro tecido levemente umedecido em água e secar com compressa limpa e seca.
- c) Apoie o Tablet e a base do equipamento em uma mesa auxiliar ou próxima do local onde a criança está, até 3 metros de distância.
- d) Conecte a base com o dispositivo na tomada elétrica 110~240 V e então verifique se a luz vermelha “ligado” está acesa.

#### 2) MATERIAIS

- a) Tablet com acesso ao registo de dados do estudo.
- b) O dispositivo Preemie-Test.
- c) Mesa auxiliar do próprio serviço que esteja até cerca de 3 metros de distância do local do exame e próxima a uma tomada elétrica.
- d) Compressas individuais de álcool 70%, fornecidas pelo projeto.

#### 3) RECOMENDAÇÕES PARA LIMPEZA DO EQUIPAMENTO ANTES DO EXAME

- a) Higienizar as mãos de acordo com recomendações internacionais (WHO-Anvisa), resumidas em anexo.
- b) Utilizar compressa de álcool 70% em todo o sensor do equipamento e nas partes mais tocadas.
- c) Paramentar-se com luvas, caso seja necessário.

#### 4) ETAPAS DE REALIZAÇÃO DO EXAME

- e) Examine a criança no local onde ela está sendo assistida: incubadora, berço aquecido ou colo da mãe.
- a) Exponha o pé do recém-nascido com delicadeza mantendo-o sempre na horizontal. Não eleve o membro inferior para realizar o exame.
- b) O exame deve ser realizado na pele da porção posterior da sola do pé (Figura 1).
- c) Imagine duas retas diagonais passando na região do calcanhar da criança e escolha a região central onde essas retas se encontram. Nesse ponto o sensor deverá tocar perpendicularmente a pele (em 90 graus com a superfície da pele – Figura 2)
- d) Encoste o sensor do Preemie-Test de forma suave na região a ser examinada. A medida será feita de forma automática.
- e) Três medidas devem ser realizadas de maneira consecutiva, porém, tenha o cuidado de retirar totalmente o sensor do contato com a pele do recém-nascido entre cada medida.
- f) Siga as instruções das mensagens que aparecerão no visor do Preemie-Test:
  - a. “Leitura 1”: inicie a primeira medida. “Leitura 1 ok” indica que a medida foi feita corretamente



- b. **"Leitura 2"**: inicie a segunda medida. **"Leitura 2 ok"** indica que a medida foi feita corretamente
- c. **"Leitura 3"**: inicie a terceira medida. **"Leitura 3 ok"** indica que a medida foi feita corretamente
- d. Caso quaisquer das medidas tenha sido feita de forma incorreta, o visor indicará **"Leitura erro"**. Você deve repetir a medida até o sistema informar que a leitura foi adequada (**"Leitura ok"**)
- e. A mensagem **"Coloque na base"** significa que há 3 medidas corretas para descarregamento.
- g) Leve o sensor até a sua base na mesa auxiliar, onde deve ser encaixado.
- h) **"Enviando dados"** indicará que os dados coletados pelo Premie-Test estão sendo transmitidos ao tablet.
- i) **"Dados enviados"** significa que a transferência foi totalmente realizada.
- j) Anote na ficha de papel da criança o número que ele irá gerar (identificada pelo nome de sua mãe).

#### 5) NOTIFICAÇÃO DE PROBLEMAS DE FUNCIONAMENTO OU EVENTOS ADVERSOS

- a) Faça o registro de problemas de funcionamento do equipamento através do mesmo sistema eletrônico onde você registra os dados: formulário de papel e software de coleta de dados Skinage.
- b) Faça o registro imediato de qualquer evento adverso ao Comitê Independente de monitoramento de qualidade de dados e eventos adversos. [skinage.ufmg@gmail.com](mailto:skinage.ufmg@gmail.com); [regulatoriocpc1@gmail.com](mailto:regulatoriocpc1@gmail.com); Centro de Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas da UFMG. Telefone: +55(31) 3409900.

#### CUIDADOS

**NUNCA** use a incubadora como mesa auxiliar ou coloque qualquer coisa sobre ela. O barulho gerado é prejudicial à saúde da criança.

Use sempre a bolsa que será fornecida, para manter o sensor Premie-Test protegido de queda. Caso a queda ocorra, comunique imediatamente ao Pesquisador de seu Centro Colaborador, mesmo que o equipamento pareça funcionar normalmente.

Deve haver uma sincronia entre o número de registro do caso e os sinais captados pelo dispositivo optoeletrônico. Isso acontecerá automaticamente quando você seguir os passos do POP de registro de dados e este.



**Figura 1- Detalhe do local onde deve ser realizado o Premie-Test**



**Figura 2- Posição do equipamento em relação à superfície do pé**


#### REFERÊNCIAS:

- 1) BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Orientações gerais para higienização das mãos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+técnica+nº+01-2018+GVIMS-GGTES-ANVISA/ef1b8e18-a36f-41ae-84c9-53860bc2513f>Acesso 10/10/18
- 2) BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Segurança do paciente em serviços de saúde: limpeza e desinfecção de superfícies/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Anvisa, 2012 <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/seguranca-do-paciente-em-servicos-de-saude-limpeza-e-desinfeccao-de-superficies>. Acesso: 10/10/18

ANEXO:

## Como Higienizar as Mãos com Água e Sabonete?

Higienize as mãos com água e sabonete apenas quando estiverem visivelmente sujas! Senão, friccione as mãos com preparações alcoólicas!

 Duração de todo o procedimento: 40-60 seg.



WORLD ALLIANCE  
 PATIENT SAFETY

Organização  
 Pan-Americana  
 da Saúde

SUS

ANVISA  
 Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério  
 da Saúde

World Health  
 Organization

A Organização Mundial de Saúde toma todas as precauções cabíveis para verificar a informação contida neste informativo. Entretanto, o material publicado está sendo distribuído sem qualquer garantia expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação de sua conteúdo material é do leitor. A Organização Mundial de Saúde não se compromete com qualquer garantia expressa ou implícita por este meio.

A OMS agradece ao Hospital Universitário de Coimbra (HUC), em especial aos membros do Programa de Controle de Infecção, pela participação ativa no desenvolvimento deste material.

## 8.5. APÊNDICE 5. Procedimento Operacional Padrão: Registo de dados na plataforma skinage



Procedimento Operacional Padrão: REGISTO DE DADOS NA PLATAFORMA SKINAGE	
Resumo:	Destina-se aos procedimentos de registo de dados clínicos, imagens e sinais biológicos para os Estudos Multicêntricos do Grupo Skinage.

### 1) ANTES DE COMEÇAR

- a) Verifique se os critérios de inclusão e exclusão foram atendidos e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado.
- b) Realize a entrevista sobre a confiabilidade da informação da data da última menstruação.
- c) Tenha em mãos a caderneta da gestante ou correspondente e a ecografia escolhida (POP2). Fotografe os documentos com o Tablet.
- d) Tenha em mãos o processo clínico da mulher e da criança para registar a história clínica no formulário de papel e no Tablet.

### 2) MATERIAIS

- a) Formulário de coleta de dados na versão em papel.
- b) Tablet com acesso ao registo de dados do estudo.

### 3) REGISTO NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO (PAPEL E ELETRÔNICO)

#### 1) Iniciação do tablet:

- a) Verifique se o Tablet está identificado com seu nome.
- b) Faça o desbloqueio da tela inicial com a letra V.

#### 2) Registo do caso:

- a) Inicie o registo do caso no sistema **ANTES** de realizar o Premie-Test.
- b) Abra o sistema de registo no Tablet do projeto de pesquisa (ícone na área de trabalho).
- c) Preencha as informações obrigatórias sobre os critérios de elegibilidade.
- d) Digite a data e hora do parto, dados da ecografia de referência, se houver.
- e) Não é necessário colocar o nome da utente ou o número do processo clínico. Utilize numeração sequencial como identificador no formulário em papel idêntica a do formulário eletrônico. Mantenha um controlo que associa o número ao nome da utente, que será acessível apenas na instituição de origem.
- f) Ao finalizar a identificação do caso no Tablet, será gerado um código e registo para essa mulher. Anote o número no formulário em papel no campo – Código da Gestante.

#### 3) Exame e transferência dos dados:

- a) Na tela seguinte, você será informado que está tudo pronto para realizar o exame do Premie-Test.
- b) Realize o exame conforme descrito no POP número 4 (O Premie-Test).
- c) Após o exame coloque o dispositivo na base, pegue o Tablet e na mesma tela clique no **BOTÃO AZUL**.
- d) Este botão aciona a conexão com o dispositivo e a transferência dos sinais de reflexão da pele do recém-nascido para o Tablet, salvando-os dentro do registo dessa gestante.
- e) Será gerado um número da leitura do Premie-Test.
- f) Anote este número que o sistema vai gerar no formulário de papel – Código do Premie-Test.



- 4) **Cadastro das informações clínicas:**
  - a) Preencha as informações nas próximas telas sobre a história obstétrica, neonatal e sobre as condições no momento do exame. Na ausência de informação do dado preencha o campo "SI".
  - b) Anote-as, também, no formulário de papel.
  
- 5) **Fotos da ecografia e caderneta da gestante:**
  - a) Considerando que já houve uma conversa com a gestante e o termo de consentimento foi assinado, as fotos da ecografia e da caderneta da gestante, com a câmera do próprio Tablet, e devem ficar salvas na pasta padrão de fotos (**NUNCA apague as fotos realizadas**, mesmo depois de fazer upload para o sistema).
  - b) Ao entrar no sistema, na lista de gestantes, selecione a gestante já cadastrada, a tela de **detalhe da gestante** será aberta. Nesta tela, acesse a opção de **FOTOS US e CADERNETA** e faça o upload das fotos solicitadas para o sistema.
  - c) Caso você ainda não tenha fotografado, nesta tela também há possibilidade de usar a câmera para fazer as fotos.
  
- 6) **Cadastro dos dados dos desfechos 72 horas após o nascimento:**
  - a) Comece por preencher o formulário em papel com os dados dos desfechos 72hs após o nascimento.
  - b) Fotografe o laudo da radiografia de tórax, hemograma e PCR, se foram realizados. Se houver mais do que um exame nas primeiras 72 horas de vida, considere o pior resultado.
  - c) Na lista inicial do sistema, clique sobre a gestante desejada, na tela de detalhe da gestante, acesse a opção **DESFECHOS 72H APÓS**.
  - d) Nas telas seguintes, cadastre as informações sobre o resultado neonatal, exames realizados, dados sobre a alta ou óbito.
  
- 7) **Cadastro das fotos dos exames:**
  - a) Para cadastrar as fotos dos exames, na lista inicial do sistema, clique sobre a gestante desejada, na tela de detalhe da gestante, acesse a opção de **FOTOS EXAMES** e faça o upload para o sistema das fotos solicitadas, quando houver.
  - b) Caso não haja fotos de exame, indique essa informação no sistema.

#### ATENÇÃO

- No caso de gêmeos **PARA CADA UM DELES** deverá ser feito um registro novo no sistema. Assim cada um terá uma identificação individual no estudo. Os dados sobre a mulher, sobre a gravidez e sobre o parto deverão ser preenchidos de novo, em separado, para cada recém-nascido.
- O projeto não prevê nenhuma coleta de dados a respeito da situação clínica do recém-nascido ou da mulher ocorridos após 72 horas do nascimento.
- Consulte também o Documento complementar com a descrição de cada variável e conceitos aplicáveis durante o preenchimento:  
<https://docs.google.com/document/d/1SLMIZp8xXWGVYQQBhtkWHszSpQBnf0UwvA2sPY1Gtjw/edit?usp=sharing>



## 8.6. APÊNDICE 6. Procedimento Operacional Padrão com os critérios diagnóstico.



**Procedimento Operacional Padrão: Critérios de diagnóstico para Síndrome do Desconforto Respiratório do recém-nascido (SDR) e para Taquipneia Transitória do Recém-nascido (TRN)**

Resumo: Procedimento de padronização para os desfechos secundários no ensaio clínico. Deverá ser utilizado pela equipe do **Grupo Skinage** ao identificar um recém-nascido que apresentar distúrbio respiratório durante as primeiras 72 horas de vida.

**1) ANTES DE COMEÇAR**

- a) Identifique as fontes de registro da evolução clínica: prontuário, exames laboratoriais e radiológicos do recém-nascido, quando houver.

**2) MATERIAIS**

- a) Formulário de coleta de dados.  
b) Tablet para o registro de dados do estudo.

**3) HISTÓRIA MATERNA E NEONATAL (CONFORME FORMULÁRIO DE COLETA)**

- a) Registrar a história da gravidez, do parto e da evolução neonatal com base no prontuário da mulher e do recém-nascido, no momento do recrutamento, da realização do teste e do término do seguimento.  
b) O fim do período de seguimento será 72 horas a partir do nascimento, alta ou óbito, se acontecerem antes.

**4) DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATORIO DO RECÉM-NASCIDO (SDR), TAMBÉM DENOMINADA DE DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA**

Quadro respiratório caracterizado pelo início de taquipneia com esforço e com piora em 24 horas e necessidade de suporte ventilatório.

- A. Achados clínicos característicos: início da taquipneia com esforço nas primeiras horas de vida, com piora em 24 horas e necessidade de suporte ventilatório.  
B. Exame radiológico de tórax: realizado nas primeiras 24 horas de vida (ou antes de surfactante) revelando opacidade-granular ou infiltrado reticulo-granular pulmonar difuso (aspecto de vidro fosco) e redução do volume pulmonar, com broncograma aéreo (indicativos de deficiência de surfactante).  
C. Outros achados:  
✓ Melhora após surfactante.  
✓ Saturimetria abaixo de 92-95%, com piora progressiva e necessidade de aumento da frequência inspirada de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) acima 35 a 45 para manter PO<sub>2</sub> > 50mmHg; gasometria compatível com insuficiência pulmonar progressiva.

OBS: Diabete melito na gravidez e ausência de uso de corticoide para maturação pulmonar aumentam a chance o diagnóstico.

**5) DIAGNÓSTICO DE TAQUIPNEIA TRANSITORIA DO RECÉM-NASCIDO**

Quadro respiratório caracterizado por:



- A. Taquipneia que persiste após 2 horas de vida, com esforço respiratório leve, de acordo com o Boletim de Silverman Anderson (**Anexo 1**), se possível.
- B. Quadro autolimitado de taquipneia com piora até 24 a 48 horas e melhora posterior, com resolução em até o 5º dia de vida ou alta hospitalar.
- C. Recém-nascidos que apresentem condições extrapulmonares diagnosticadas que cursam com taquipneia: infecção, cardiológicas, neurológicas, metabólicas serão excluídos do diagnóstico.
- D. Radiografia de tórax evidenciando infiltrado intersticial difuso com padrão de distribuição a partir do hilo, espessamento da fissura lobar ou opacidade por reforço perihilar. Pode haver cardiomegalia leve a moderada.

OBS: quadro de dificuldade respiratória neonatal, cuja gestação cursou com CIUR e o corticoide para maturação pulmonar não foi utilizado, possui menor chance de ser SDR e maior de TTRN.

#### ANEXO 1 - BOLETIM DE SILVERMAN-ANDERSEN

	UPPER CHEST MOVEMENT	LOWER CHEST RETRACTIONS	XIPHOID RETRACTIONS	NARES DILATATION	EXPIRATORY GRUNT	
GRADE 0	 SYNCHRONIZED	 NONE	 NONE	 NONE	 NONE	NORMAL ↓ SEVERE
GRADE 1	 LAG ON INSPIRATION	 JUST VISIBLE	 JUST VISIBLE	 JUST VISIBLE	 HEARD WITH STETHOSCOPE	
GRADE 2	 SEE-SAW	 EASILY SEEN	 EASILY SEEN	 EASILY SEEN	 HEARD BY EAR	
	INSPIRATORY				EXPIRATORY	

Adaptado de: Silverman, W & Andersen, D. *Pediatrics* 17:1, 1956.



## 8.7. APÊNDICE 7. Formulário de coleta de dados.

# PREEMIE TEST

## DETECÇÃO DE PREMATURIDADE POR LUZ

VALIDAÇÃO PREEMIE TEST **FORMULÁRIO BRASILEIRO**

Nome do avaliador que realizou o teste:

### Identificação do Estudo

#### Instituição de origem

- Hospital das Clínicas da UFMG (Belo Horizonte, MG)
- Hospital das Clínicas da UFMA (São Luis, MA)
- Hospital Sofia Feldman (Belo Horizonte, MG)
- Hospital Materno Infantil de Brasília (Brasília, DF)
- Hospital Universitário da ULBRA (Canoas, RS)

#### Critérios de inclusão no estudo

- Termo de Consentimento assinado
- Foto do cartão de pré-natal ou exames de ultrassom
- Parto nas últimas 24 horas
- Ausência de anidrrâmio ou infecção intrauterina
- US com IG abaixo de 14 semanas, com CCN
- US com IG maior ou igual a 14 semanas

### Dados ultrassonográficos

#### Dados do ultrassom de referência Ultrassom até 13 semanas e 6 dias

Data do ultrassom de referência: / /

Idade gestacional do ultrassom de referência:  semanas e  dias

Medida do Comprimento Cabeça-Núclea (CCN), se possível:  mm

#### Dados do ultrassom comparador Ultrassom maior ou igual a 14 semanas

Data do ultrassom de referência: / /

Idade gestacional do ultrassom comparador:  semanas e  dias

Medida do Diâmetro Biparietal (BDP):  cm

Circunferência cefálica (CC):  cm

Medida do fêmur:  cm

Circunferência abdominal (CA):  cm

Legenda:  campos sobre fundo sombreado têm preenchimento obrigatório antes ou durante a realização do PreemieTest.

Pesquisa registrada na Organização Mundial de Saúde (OMS) sob o número UTN: U1111-1205-0539. PreemieTest é uma marca do Projeto Light Scan Skin Age. Todos os direitos reservados à UFMG © 2018.

PROJETO  
LIGHT SCAN  
SKINAGE

UFMG

MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

BRASIL  
GOVERNO FEDERAL

### Identificação da mulher

Nome:  Idade:  anos

Número do prontuário:

Código do sistema:  Código do PreemieTest:

### Entrevista com a mulher

para determinar se a cronologia é confiável

Possui confiança na data

Ciclos menstruais regulares

Concepção ocorreu até 2 meses após o uso de contraceptivo

Concepção ocorreu até 2 meses a seguir de um aborto ou parto

Data da última menstruação: / /

Idade gestacional na primeira visita de pré-natal:  semanas

### Consulta ao prontuário ou caderneta da gestante

Gestação de alto risco

Distúrbios hipertensivos

Malformação fetal

Oligodrâmio

Diabetes

Gestação múltipla

Ordem de nascimento:

Outra doença materna ou fetal:

### Esquema de corticóide usado

Uso de corticóide para maturação pulmonar

Betametasona (2 doses)

Dexametasona (4 doses)

Número de doses de corticóide utilizadas antes de nascer:  doses

### Infecções antenatais

Arbovírus (Zika, Dengue, Chikungunya)

Citomegalovírus (CMV)

Enterovirose

Toxoplasmose

Parvovírus

Rubéola

Varicela

Herpes

Sífilis

HIV

Outras infecções antenatais:

### Avaliação do dispositivo durante o teste

#### Sinais de mau funcionamento do dispositivo

Mau funcionamento

Luminosidade irregular

Marcas ou irritação na pele

Houve necessidade de repetição da medida

Aquecimento

Ausência de registro

Choque

Houve qualquer outro evento adverso:

## Dados do nascimento e dados neonatais

Nome do recém-nascido:	
Número do prontuário do recém-nascido:	
Data do parto: / /	Hora do parto: horas e minutos
Sexo neonatal: <input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Feminino <input type="radio"/> Indeterminado	
Peso ao nascer: gramas	Apgar 1º minuto: (1 a 10)
	Apgar 5º minuto: (1 a 10)

**Passos da ressuscitação neonatal**

Sim  Não Passos iniciais (secagem e estimulação)       Sim  Não Ventilação com pressão positiva

Sim  Não Intubação       Sim  Não Massagem cardíaca

Sim  Não Uso de drogas

**Sinais de hipóxia fetal intraparto**

Sim  Não Convulsões       Sim  Não Óbito atribuível a hipóxia

Sim  Não Acidose neonatal       Foto da gasometria (pior resultado)

## Dados no momento do exame Premie-Test

Data do exame: / /	Hora do exame: horas e minutos
-----------------------	-----------------------------------

**Local de internação**

Sala de parto       UNINEO (Cuidado Intermediário)

Enfermaria (Alojamento Conjunto)       UNINEO (Cuidado Intensivo)

Outro local:

**Tipo de leito neonatal**

Berço comum       Berço aquecido

Incubadora       Canguru

Outro tipo de leito:

**Condições do recém-nascido e intervenções**

Frequência respiratória: ipm	Oximetria no início do exame: %	Oximetria no final do exame: %
Temperatura axilar neonatal: °C	Umidade incubadora: %	Temperatura incubadora: °C

Sim  Não Uso de antibiótico neonatal      Temperatura ambiente:  
°C

Sim  Não Uso de sedação

Sim  Não Presença de fototerapia

Anormalidades na pele no local do exame:

## Avaliação neonatal

72 horas após o nascimento, alta ou óbito (se ocorrerem primeiro)

## Evolução clínica

Frequência Cardíaca bpm	Data do exame: / /	Hora do exame: (hh:mm) :
Maior valor de Frequência Respiratória ipm	Data do exame: / /	Hora do exame: (hh:mm) :
Esforço BSA (pior escore) (0 a 10)	Data do exame: / /	Hora do exame: (hh:mm) :
Menor valor de saturação %	Data do exame: / /	Hora do exame: (hh:mm) :

## Suporte ventilatório e outros cuidados

Sim  Não Necessidade de suporte ventilatório (em algum momento)

Momento do início do suporte ventilatório:  
horas de vida (0 a 72 horas)

Sim  Não Uso de cateter nasal       Sim  Não Uso CPAP

Sim  Não Uso de ventilação não-invasiva       Sim  Não Uso de ventilação mecânica

Sim  Não Uso de Hood       Sim  Não Uso de surfactante

## Sobre radiografia de tórax

Sim  Não Radiografia foi realizada       Foto do laudo de rai X (pior resultado)

## Exames sanguíneos

Sim  Não Hemograma neonatal foi realizado       Foto do hemograma (pior resultado)

Valor da Proteína C Reativa neonatal (o mais alterado)  
mg/L       Foto do exame de PCR

## Diagnóstico de complicações neonatais

Sim  Não  Duvidoso Taquipneia Transitória do recém-nascido

Sim  Não  Duvidoso Síndrome da Angústia Respiratória Neonatal

Sim  Não Icterícia

Sim  Não Sepsis      Critério para sepsis:  Clínico  Laboratorial

Outro diagnóstico:

## Alta neonatal

Alta      Data da alta ou óbito:  
/ /      Hora da alta ou óbito:  
horas e minutos

Óbito

Retido

Observações:

## 8.8. APÊNDICE 8. Dados clínicos coletados, retirado de Reis et al., 2022 (33).

Table S1: Database of clinical variables collected from each newborn

Variables	Description	Types and categories
Identification		
id_hospital	Hospital identification	Integer
id_user	Researcher Identification	Integer
nome_usuario	Researcher name	String
cod_sistema	Application registration code	Integer
ig_semanas	Gestational age (weeks)	Integer
ig_dias	Gestational Age (Days)	Integer
name_woman	Mother's name	String
age_woman	Mother's age	integer
prontuario_mulher	Women's medical record code	String
Pregnancy and birth data		
data_parto	Delivery date and time	Datetime
us1_data	US1 - Date at the first ultrasound ( < 14 weeks)	date
us1_ig_sem	US1 - Gestational Age (GA) in weeks	integer
us1_ig_dias	US1 - GA (days)	integer
us1_cnn	US1 - CCN (mm)	integer
us2_data	US2 - Date at the second ultrasound	date
us2_ig_sem	US2 - GA (weeks)	integer
us2_ig_dias	US2 - GA (days)	integer
us2_bdp	US2 - Biparietal Diameter (BDP)	float
us2_femur	US2 - Femur	float
us2_cir_cefalica	US2 - Head circumference	float
us2_cir_abdominal	US2 - Abdominal circumference	float
dum_data	LMP - Last Menstrual Period	date
dum_confianca	LMP - Do you have confidence in LMP?	Yes / No
dum_cicloregulares	LMP - Are your menstrual cycles regular?	Yes / No
dum_concepcao_contracepcao	LMP - Did the current conception occur within 2 months of using hormonal contraceptives?	Yes / No

dum_concepcao_aborto	LMP - Did the current conception occur within 2 months of abortion or childbirth?	Yes / No
dum_ig_1visita	GA at the first antenatal care assessment (weeks)	integer
pront_altorisco	High-risk pregnancy	Yes / No
pront_diabetes	Diabetes	Yes / No
pront_hipertensao	Hypertensive disturb during pregnancy	Yes / No
pront_malformacao	Major malformation	Yes / No
pront_oligo	Oligohydramnios	Yes / No
pront_gemeos	Multiple gestations	Yes / No
pront_gemeos_ordem	Birth order of twins	integer
pront_outra_doencamaterna	Other maternal or fetal disease	String
cort_uso	Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation exposure (ACTFM)	Yes / No
cort_esquema	Corticotherapy scheme used	2 doses / 4 doses
cort_doses	Number of doses ACTFM applied	integer
rn_sexo	Newborn sex	integer
rn_peso	Birthweight (g)	300 - 6000
rn_apgar1	1-minute Apgar score	0 - 10
rn_apgar5	5-minute Apgar score	0 - 10
me_local	Accommodation	Ward / NICU / Birth-room
me_tipo_leito	Type of bed of the neonate	Incubator / incubators-radiant warmer / common crib / other
condrni_uso_foto	Phototherapy at the skin assessment	Yes / No
During 72h hours of life		
diag_ictericia	Jaundice	Yes / No
alta_condicoes	Discharge Conditions	discharge / death / internal
alta_data	Discharge date and time	Datetime
obito_data	Neonatal death date and time	Datetime
obito_causa	Death cause	String
fcg1	Antenatal care book photo - Side A	Image
fcg2	Antenatal care book photo - Side B	Image

fus1	US1 - Ultrasound report photo (<14 weeks)	Image
fus2	US2 - Ultrasound report photo (>=14 weeks)	Image
Photometer adverse events		
Photometer_aquecimento	Adverse events: equipment heating	Yes / No
Photometer_choque	Adverse events: electric shock	Yes / No
Photometer_marcaspele	Adverse events: neonate's skin marks or irritation	Integer
Photometer_display_nao_indica	Device: display indicates nothing	Integer
Photometer_nao_carrega	Device: equipment not charging	Integer
Photometer_disparo	Device: trigger not fired	Integer
Photometer_led_nao_acende	Device base: red LED does not light	Yes / No
Photometer_outroevento	Other adverse events	String
Photometer_processid	Equipment serial number and sequential number	Integer
Photometer_dt	Exam date and time	Datetime
Photometer_json	JSON file - Photometer reflection	File

Table S2: Dataset of Photometer acquisitions

Variables	Description	Types and categories
Photometer_processid	Equipment serial number and sequential number	Integer
Photometer_dt	Exam date and time	Datetime
Photometer_json	JSON file - Photometer reflection	File
Duration	Duration [1..3]	Integer
Temperature	Temperature [1..3]	Integer
Gain	Gain [1..3]	Integer
Integration Time	Integration Time [1..3]	Integer
Current	Current [1..3]	Integer
SetupTime	SetupTime [1..3]	Integer
LedOffRaw	LedOffRaw [1..3]	Integer

LedOffRawMedian	LedOffRawMedian [1..3]	Integer
LedOffRawMean	LedOffRawMean [1..3]	Integer
LedOffRawStdDev	LedOffRawStdDev [1..3]	Integer
LedOffCal	LedOffCal [1..3]	Integer
LedOffCalMedian	LedOffCalMedian [1..3]	Integer
LedOffCalMean	LedOffCalMean [1..3]	Integer
LedOffCalStdDev	LedOffCalStdDev [1..3]	Integer
LedOnRaw	LedOnRaw [1..3]	Integer
LedOnRawMedian	LedOnRawMedian [1..3]	Integer
LedOnRawMean	LedOnRawMean [1..3]	Integer
LedOnRawStdDev	LedOnRawStdDev [1..3]	Integer
LedOnCal	LedOnCal [1..3]	Integer
LedOnCalMedian	LedOnCalMedian [1..3]	Integer
LedOnCalMean	LedOnCalMean [1..3]	Integer
LedOnCalStdDev	LedOnCalStdDev [1..3]	Integer