



ARTIGO ORIGINAL

Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years^{☆,☆☆}



Julia Damiani Victora^a, Mariangela Freitas Silveira^b, Cristian Tedesco Tonial^{ib a,*}, Cesar Gomes Victora^b, Fernando Celso Barros^b, Bernardo Lessa Horta^b, Iná Silva dos Santos^b, Diego Garcia Bassani^c, Pedro Celiny R. Garcia^a, Marola Scheeren^a, Humberto H. Fiori^a e Pelotas Cohorts Study Group¹

^a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Hospital São Lucas, Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Pelotas, RS, Brasil

^c University of Toronto, Center for Global Child Health, The Hospital for Sick Children and Department of Pediatrics, Toronto, Canadá

Recebido em 26 de maio de 2018; aceito em 17 de outubro de 2018

KEYWORDS

Preterm;
Very low birth weight;
Cohort studies;
Risk factors;
Prevalence;
Mortality

Abstract

Objective: To assess the prevalence, mortality and risk factors associated with the birth of very low birth weight preterm infants over a period of 33 years.

Methods: Four cross-sectional studies were analyzed, using data from perinatal interviews of birth cohorts in the city of Pelotas collected in 1982, 1993, 2004, and 2015. Based on perinatal questionnaires, anthropometric measurements of newborns and death certificates were analyzed to obtain the prevalence rate, neonatal mortality, and risk factors (maternal age, income and type of delivery) for very low birth weight.

Results: A total of 19,625 newborns were included in the study. In the years 1982, 1993, 2004, and 2015, there were, respectively, 5909, 5232, 4226, and 4258 births. The prevalence of very low birth weight was, respectively, 1.1% ($n=64$), 0.9% ($n=46$), 1.4% ($n=61$), and 1.3% ($n=54$). There was no statistical evidence of an increasing trend over time ($p=0.11$). Among the

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.10.011>

[☆] Como citar este artigo: Victora JD, Silveira MF, Tonial CT, Victora CG, Barros FC, Horta BL, et al. Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years. J Pediatr (Rio J). 2020;96:327–32.

^{☆☆} Estudo vinculado à Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Pelotas, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: cristiantonial@gmail.com (C.T. Tonial).

¹ Anexo A lista todos os autores do artigo.

PALAVRAS-CHAVE

Prematuro;
Muito baixo peso;
Estudos de coorte;
Fator de risco;
Prevalência;
Mortalidade

risk factors, family income in the three poorest quintiles was associated with prevalence rates that were approximately twice as high as in the richest quintile ($p=0.003$). Mortality per 1000 live births for neonates weighing <1500 g decreased from 688 to 259 per thousand from 1982 to 2015 ($p<0.001$), but still represented 61% of neonatal deaths in the latter year.

Conclusion: Although mortality in very low birth weight decreased by more than 60% in recent years, this group still contributes with more than half of neonatal deaths. Low family income remains an important risk factor in this scenario.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prevalência, mortalidade e fatores de risco associados ao prematuro de muito baixo peso ao nascer: uma análise de 33 anos

Resumo

Objetivo: Verificar a prevalência, mortalidade e fatores de risco associados aos nascimentos de prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN) ao longo de 33 anos.

Métodos: Série de quatro estudos transversais utilizando dados das entrevistas perinatais das coortes de nascimento da cidade de Pelotas coletados em 1982, 1993, 2004 e 2015. A partir de questionários perinatais, medidas antropométricas dos recém-nascidos e certidões de óbito, foram analisadas a prevalência, mortalidade neonatal e fatores de risco (idade materna, renda e tipo de parto) para prematuros de muito baixo peso ao nascer.

Resultados: Foram incluídos no estudo 19.625 recém-nascidos. Em 1982, 1993, 2004 e 2015 ocorreram, respectivamente, 5.909, 5.232, 4.226 e 4.258 nascimentos. A prevalência de prematuros de muito baixo peso ao nascer naqueles anos foi, respectivamente, de 1,1% ($n=64$), 0,9% ($n=46$), 1,4% ($n=61$) e 1,3% ($n=54$). A tendência de aumento durante o período não alcançou significância estatística ($p=0,11$). Entre os fatores de risco, a renda familiar nos três quintis mais pobres esteve associada a prevalências cerca de duas vezes mais altas do que no quintil mais rico ($p=0,003$). A mortalidade por 1.000 nascidos vivos para os neonatos com peso < 1500 g caiu de 688 para 259 por mil ao longo dos anos ($p<0,001$), mas ainda representa 61% dos óbitos neonatais em 2015.

Conclusão: Embora a mortalidade nos prematuros de muito baixo peso ao nascer tenha diminuído em mais de 60% nos últimos anos, esse grupo ainda contribui com mais da metade dos óbitos neonatais. A baixa renda familiar continua a ser fator de risco importante nesse cenário. © 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

No Brasil, desde o fim da década de 1980, a mortalidade neonatal é considerada o principal componente da mortalidade infantil.¹ A prematuridade, nascimento com idade gestacional menor de 37 semanas, desempenha um papel importante nesse contexto, é uma causa potencialmente evitável.²⁻⁴ Estima-se que aproximadamente 12% do total de nascimentos da população brasileira sejam prematuros, índice maior do que em países desenvolvidos.^{5,6}

As causas para o nascimento prematuro incluem desde fatores relacionados à idade da mãe, como gravidez na adolescência ou acima dos 35 anos; à gestação, como intervalo curto entre concepções, gestações múltiplas, cesarianas eletivas, indução do parto, doenças crônicas gestacionais, infecções e condições socioeconômicas e nutricionais; e ao feto, como doenças genéticas.^{5,7} Os neonatos de muito baixo peso ao nascer (MBPN) são aqueles com peso de nascimento abaixo de 1.500 g.

Constituem um grupo de alta morbimortalidade, pouco estudado na literatura, pode representar 60% dos óbitos neonatais.⁸ Há uma alta correlação entre prematuridade extrema e MBPN. Com base no estudo Intergrowth-21st, o percentil 50 de peso ao nascer para fetos com 32 semanas é igual a 1.500 g,⁹ de forma que na ausência de dados precisos de idade gestacional as tendências temporais de MBPN podem indicar a evolução na prematuridade extrema.

Em Pelotas/RS, a cada 11 anos é iniciada uma coorte que inclui todos os nascimentos na cidade durante o ano.¹⁰ Tais coortes têm permitido avaliar a evolução dos indicadores de saúde da cidade desde 1982, passou-se por 1993, 2004 e, por último, 2015. Com base nos dados provenientes desses estudos, buscou-se entender o panorama prévio e atual dos nascimentos desse grupo de neonatos, nas três décadas compreendidas pelas coortes. Portanto, nosso objetivo foi verificar a prevalência, mortalidade e fatores de risco associados aos nascimentos de MBPN, ao longo desse período de 33 anos.

Métodos

Foram analisados quatro estudos transversais que usaram dados das entrevistas perinatais das coortes de nascimento de Pelotas. Os dados foram coletados em 1982, 1993, 2004 e 2015 e incluíram todos os nascidos vivos hospitalares no município, do primeiro ao último dia dos anos em questão. As estratégias usadas para coleta de dados em todas as coortes foram semelhantes: questionários estruturados (perinatal em todas as coortes e pré-natal em 2015, disponíveis em <http://www.epidemiologia-ufpel.org.br/site/content/estudos/index.php>) aplicados por entrevistadores previamente treinados. As mães foram entrevistadas logo após o parto e os recém-nascidos foram medidos, pesados e examinados por uma equipe treinada e supervisionada por um pediatra.^{10,11} Os dados relativos aos poucos bebês nascidos fora do ambiente hospitalar foram obtidos logo que as mães buscaram atendimento após o parto. A mortalidade neonatal (entre o nascimento e 27 dias, inclusive) foi avaliada por meio de visitas aos hospitais, cemitérios, tabelionatos e cartórios, a partir de 2004 foi obtida através do SIM (Sistema de Informação de Mortalidade).¹⁰⁻¹² As descrições metodológicas detalhadas de cada estudo de coorte encontram-se nas publicações de Victora e Barros,¹³ Victora et al.,¹⁴ Santos et al.,¹⁵ e Hallal et al.¹¹

No presente estudo, os recém-nascidos foram subdivididos conforme o peso ao nascer em quatro subgrupos: < 1.500 g, 1.500-1.999 g, 2.000-2.499 g e ≥ 2.500 g. Os pontos de corte de 1.500 e 2.500 g são recomendados pela Organização Mundial da Saúde (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9280638327/en/>) e optou-se por subdividir o grupo entre 1.500 e 2.500 g em dois subgrupos. A distribuição dos pesos de nascimento foi descrita em números absolutos e percentuais. A mortalidade neonatal foi avaliada nesses grupos. Para o cálculo da idade gestacional nas coortes de 1982 e 1993, usou-se a data da última menstruação referida pela mãe na entrevista perinatal, enquanto que para as coortes de 2004 e 2015 priorizou-se a informação sobre a idade gestacional segundo o exame de ultrassonografia obstétrica; na ausência dessa informação, a data da última menstruação. Cabe ainda notar que, nas

quatro coortes, cerca de 10% dos nascimentos tinham idade gestacional ignorada. Os fatores de risco estudados para MBPN foram: renda familiar mensal em salários mínimos, idade materna e tipo de parto. A renda familiar mensal foi calculada pela soma das rendas individuais e expressa em quintis de renda; a idade materna foi subdividida em três grupos: < 20 anos, 20-34 anos e ≥ 35 anos; e o tipo de parto, em vaginal ou cesáreo. As análises foram apresentadas sob forma de tabelas e gráfico. Para as tabelas de contingência, foi usado o teste de qui-quadrado para proporções.¹⁶ Para as análises brutas e ajustadas de fatores de risco (expressa em prevalências brutas e ajustadas para cada coorte), usou-se a regressão de Poisson com variância robusta. Optou-se pela regressão de Poisson, pois, além de fornecer estimativas corretas, esse é o método mais adequado para a análise em estudos transversais com resultados binários,¹⁷ possibilita que as razões de prevalência possam ser mais facilmente interpretadas e comunicadas quando comparadas com as *odds ratios* calculadas por regressão logística.¹⁷ Para análise dos óbitos em MBPN ao longo dos anos, usamos o teste de qui-quadrado para tendência linear. Os dados foram analisados no *software* de estatística SPSS versão 24.

Este estudo e todos os procedimentos relacionados às coortes foram aprovados pelos comitês de ética das instituições envolvidas. Em 1982, as mães deram consentimento verbal para participar na pesquisa, enquanto que a partir de 1993 foi obtido seu consentimento por escrito. A partir de 1996 houve obrigatoriedade de submissão de projetos ao Comitê de Ética. Em 2004 o estudo foi aprovado sob número 40601116 e em 2015 sob registro CAAE 26746414.5.0000.5313.

Resultados

Foram incluídos no estudo 19.625 recém-nascidos (RN). Os percentuais de recém-nascidos (RS) com MPBN variou entre 0,9% e 1,4%, sem evidências de mudanças ao longo do tempo (teste de qui-quadrado para tendência linear com valor P de 0,11) e estão expressos na [tabela 1](#). O total de recém-nascidos estudados no grupo MBPN foi de 225, foram usados como um grupo único para as análises de fatores de risco. A grande maioria dos nascimentos (89,9%-91,0%) ocorreu no

Tabela 1 Distribuição do peso ao nascer nas coortes de nascimentos de Pelotas 1982, 1993, 2004 e 2015

Coorte		Grupos de peso ao nascer (g)				Total
		< 1500	1500-1999	2000-2499	≥ 2500	
1982	n	64	109	361	5375	5909
	%	1,1%	1,8%	6,1%	91,0%	100%
1993	n	46	88	376	4722	5232
	%	0,9%	1,7%	7,2%	90,3%	100%
2004	n	61	81	281	3803	4226
	%	1,4%	1,9%	6,6%	90,0%	100%
2015	n	54	94	280	3830	4258
	%	1,3%	2,2%	6,6%	89,9%	100%
Total	n	225	372	1298	17730	19625
	%	1,1%	1,9%	6,6%	90,3%	100%

Teste de qui-quadrado para heterogeneidade ($p < 0,001$); teste de qui-quadrado para tendência linear na prevalência de MPBN ($p = 0,11$).

Tabela 2 Fatores de risco para muito baixo peso ao nascer nas coortes de Pelotas 1982, 1993, 2004 e 2015

Prevalência de muito baixo peso ao nascer conforme renda familiar, idade materna e tipo de parto. Pelotas, 1982-2015.							
Renda	% MBPN	Razão de prevalências					
		Bruta			Ajustada para coorte		
		RP (IC 95%)	Limite inferior	Limite superior	RP (IC 95%)	Limite inferior	Limite superior
Quartil 1	1,3%	1,68	1,06	2,65	1,67	1,06	2,64
Quartil 2	1,6%	2,14	1,38	3,31	2,16	1,40	3,33
Quartil 3	1,3%	1,69	1,07	2,68	1,68	1,06	2,66
Quartil 4	0,9%	1,17	0,72	1,92	1,17	0,71	1,91
Quartil 5	0,7%	1,00			1,00		
Valor P		0,004			0,003		
Idade materna							
< 20 anos	1,4%	1,10	0,70	1,72	1,12	0,71	1,76
20-34 anos	1,0%	0,79	0,54	1,17	0,81	0,55	1,20
>= 35 anos	1,3%	1,00			1,00		
Valor P		0,11			0,13		
Tipo de parto							
Vaginal	1,1%	1,00			1,00		
Cesariana	1,2%	1,14	0,88	1,48	1,07	0,82	1,39
Valor P		0,32			0,16		

MBPN, muito baixo peso ao nascer; RP, razão de prevalência.
Estatística usada: regressão de Poisson.

grupo com peso ao nascer ≥ 2.500 g em todos os anos estudados. Apenas nove (5,3%) das 169 crianças com MBPN e com idade gestacional conhecida tinham 37 ou mais semanas. Por outro lado, 99,9% das crianças nascidas a termo apresentavam peso superior a 1.500 g.

Na **tabela 2** podemos observar que a razão de prevalências de MBPN está próxima a 2,0 nos 60% mais pobres (correspondentes aos quintis 1, 2 e 3 de renda familiar). A principal diferença diz respeito à comparação entre esse grupo, que inclui 60% das crianças, e os 40% mais ricos (quintis 4 e 5), entre os quais a prevalência ficou abaixo de 1%.

O ajuste para os anos das coortes não mudou o padrão observado e as diferenças entre os grupos de renda permaneceram ($p = 0,003$). Em relação à idade materna, a prevalência de MBPN foi aparentemente um pouco menor entre as mães de 20-34 anos, mas a diferença não foi significativa ($p = 0,13$). Também não foi observada diferença entre a prevalência de MBPN conforme o tipo de parto ($p = 0,61$).

Ao longo dos 33 anos cobertos pelas quatro coortes observa-se que a mortalidade por 1.000 nascidos vivos para os neonatos com peso < 1.500 g caiu de 688 em 1982 para 259 em 2015 ($p < 0,001$). Entre os óbitos neonatais, como demonstrado na **figura 1**, a proporção com MBPN aumentou durante o período: 37,9% em 1982, 43,1% em 1993, 60,0% em 2004 e 60,9% em 2015 ($p < 0,001$).

A **tabela 3** mostra os resultados de análises multivariadas inclusive todos os fatores estudados. Apenas a renda familiar mostra associação significativa ($p = 0,003$) com o MBPN após o ajuste. A prevalência de MBPN é cerca de três vezes superior nos 60% mais pobres, quando comparado com o quintil mais rico.

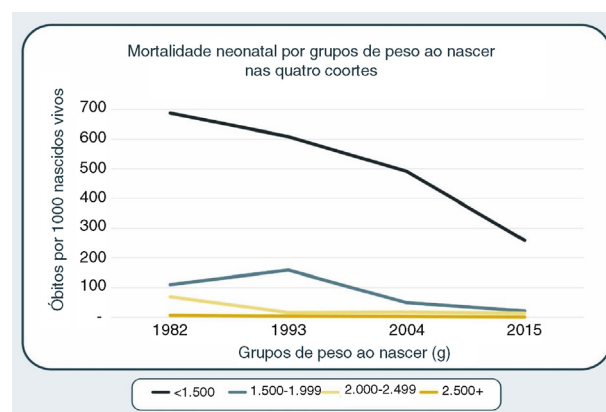


Figura 1 Mortalidade neonatal por grupos de peso ao nascer nas quatro coortes.

Discussão

As coortes de nascimento de Pelotas apresentam grande potencial para analisar a evolução temporal de variáveis perinatais e seus fatores de risco, por se caracterizar como estudos de base populacional e cobrir um grande período de 33 anos. Os resultados aqui descritos complementam as análises da evolução do peso ao nascer em Pelotas até 2004 publicadas por Barros et al.¹⁸

As presentes análises mostram uma importante diminuição da mortalidade entre os recém-nascidos de MBPN ao longo dos anos, enquanto a prevalência de nascimentos com MBPN mostrou-se estável, entre 0,9% e 1,4%.

Tabela 3 Análise multivariável para muito baixo peso ao nascer nas coortes de Pelotas, 1982, 1993, 2004 e 2015

Variável	Categoria	Razão de prevalências	Intervalo de confiança de 95%		Nível P %
			Inferior	Superior	
Coorte	1982	0,92	0,64	1,32	0,107
	1993	0,73	0,49	1,09	
	2004	1,17	0,81	1,69	
	2015	1,00			
Sexo	Masculino	0,87	0,67	1,14	0,314
	Feminino	1,00			
Renda familiar	Quartil 1	1,73	1,08	2,79	0,003
	Quartil 2	2,24	1,43	3,50	
	Quartil 3	1,74	1,08	2,79	
	Quartil 4	1,20	0,73	1,98	
	Quartil 5	1,00			
Tipo de parto	Vaginal	1,00			0,173
	Cesarea	1,21	0,92	1,58	
Idade materna	< 20 anos	0,98	0,62	1,55	0,270
	20-34 anos	0,79	0,54	1,16	
	>=35 anos	1,00			

Estudo feito na capital do estado (Porto Alegre) com dados secundários por Da Silva et al. encontrou uma prevalência de MBPN entre 1,1% e 1,3% entre 1994 e 2005, com uma tendência de aumento muito discreta ($p = 0,049$).

As prevalências relatadas para Porto Alegre são similares àquelas observadas no presente estudo; é possível que o nível limítrofe de significância estatística seja influenciado pelo amplo tamanho da amostra (mais de 20 mil nascimentos por ano), sem indicar um aumento substancial na prevalência. Os autores relatam que o risco aumentado esteve associado com a primiparidade.¹⁹

Em relação aos fatores de risco, a renda foi o único fator estudado que se associou com MBPN, assim como foi observado no estudo de Sadovsky et al. para a prematuridade em geral.¹² No estudo de Porto Alegre, os autores encontraram que a prevalência de MBPN em hospitais públicos era 67% maior do que em hospitais privados, o que está em consonância com a associação que encontramos com a situação socioeconômica.¹⁹ O mesmo estudo¹⁹ descreveu um aumento de 87% no risco de MBPN para cesarianas em relação a partos vaginais, o que não foi confirmado em nosso estudo. A relação entre tipo de parto e MBPN é difícil de interpretar, pois certamente ocorrem interrupções precoces da gestação por indicação médica em caso de patologias maternas graves.

Em relação à idade materna, um grande estudo americano identificou um aumento do risco para parto prematuro (< 37 semanas) nos extremos de idade, < 24 anos e > 40 anos. Esses autores não encontraram associação para prematuros MBPN nem para idade gestacional < 32 semanas, o que é consistente com nossos resultados.²⁰

A redução importante da mortalidade neonatal entre os recém-nascidos de MBPN no decorrer dos anos pode ser atribuída à melhoria do atendimento médico a essa porção da população. Nossos dados de 2015 mostraram que essa redução foi ainda mais acentuada do que nas coortes anteriores (fig. 1).²¹ Cabe lembrar que em 1982 não existiam unidades de tratamento intensivo neonatal na cidade e o que

o número de leitos oferecidos em tais unidades aumentou de 16 em 1993 para 19 em 2004 e 29 em 2015. Recém-nascidos de MBPN, todavia, ainda concentram grande porção da mortalidade no período neonatal. No estudo “Nascer no Brasil” de 2011-2012, foi observado que 60% das mortes neonatais estão contidas nesse grupo de muito baixo peso, o que está de acordo com os presentes achados.⁸

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, foram selecionados apenas alguns fatores de risco para análise, com base na literatura sobre determinantes do MBPN e mortalidade neonatal. Esses incluíram a renda familiar, o tipo de parto, a idade materna, o sexo do recém-nascido e o ano da coorte, esse último para investigar tendências temporais. Não foi possível estudar separadamente hospitais públicos e privados, uma vez que os hospitais analisados atendem igualmente pacientes privados, conveniados e do Sistema Único de Saúde.

Concluindo, a prevalência de MBPN se manteve estável, mas ocorreu uma evidente diminuição da mortalidade entre estes recém-nascidos nos últimos anos. Ainda assim, crianças com MBPN continuam a representar uma parcela relevante na mortalidade neonatal. A prevenção do nascimento de crianças de muito baixo peso depende não somente da melhoria dos sistemas de saúde, mas principalmente de políticas que possam diminuir as desigualdades sociais.

Financiamento

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Anexo A. Colaboradores: Pelotas Cohorts Study Group

Alicia Matijasevich; Aluísio J. D. Barros; Andréa Damaso Bertoldi; Fernando C. Wehrmeister; Helen Gonçalves; Joseph Murray; Luciana Tovo Rodrigues; Maria Cecília Assumpção; Marlos Rodrigues Domingues; Pedro Rodrigues Curi Hallal.

Referências

1. Victora CG, Aquino EM, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *Lancet Lond Engl.* 2011;377:1863–76.
2. Silveira MF, Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saude Publica.* 2008;42:957–64.
3. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21:74–9.
4. Santos IS, Matijasevich A, Gorgot LR, Valle NCJ, Menezes AM. Avoidable infant deaths in the 1993 and 2004 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2014;30:2331–43.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10:S2.
6. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379:2162–72.
7. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21:68–73.
8. Lansky S, Friche AA, da Silva AA, Campos D, Bittencourt SD, de Carvalho ML, et al. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad Saude Publica.* 2014;30:S192–207.
9. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384:857–68.
10. Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Araújo CL, Gigante DP, Menezes AM, et al. Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. *Cad Saude Publica.* 2008;24:S371–80.
11. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, Silveira da MF, Demarco FF, da Silva IC, et al. Cohort Profile: the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2017.
12. Sadovsky AD, Matijasevich A, Santos IS, Barros FC, Miranda AE, Silveira MF. Socioeconomic inequality in preterm birth in four Brazilian birth cohort studies. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94:15–22.
13. Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2006;35:237–42.
14. Victora CG, Hallal PC, Araújo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2008;37:704–9.
15. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2011;40:1461–8.
16. Carlin JB, Doyle LW. 5 comparing proportions using the chi-squared test. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:392–4.
17. Barros AJ, Hiraakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:21.
18. Barros FC, Victora CG, Matijasevich A, Santos IS, Horta BL, Silveira MF, et al. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. *Cad Saude Publica.* 2008;24:S390–8.
19. Da Silva CH, Agranonik M, Da Silva AA, Bettiol H, Barbieri MA, Goldani MZ. Secular trend of very low birth weight rate in Porto Alegre, Southern Brazil. *J Biosoc Sci.* 2010;42:243–53.
20. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: a large cohort study. *PLoS One.* 2018;13:e0191002.
21. Matijasevich A, Santos IS, Barros AJ, Menezes AM, Albernaz EP, Barros FC, et al. Perinatal mortality in three population-based cohorts from Southern Brazil: trends and differences. *Cad Saude Publica.* 2008;24:S399–408.